

健やかな
脳を
保つために

最新の脳科学研究から
わかったこと

脳PRO

第4回 脳プロ公開シンポジウム 報告書

平成24年2月4日（土）開催／学術総合センター

主催：文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム

健やかな 脳を 保つために

開催にあたって

文部科学省では『社会に貢献する脳科学』の実現を目指し、社会への応用を明確に見据えた脳科学研究を戦略的に推進するため、脳科学委員会における議論を踏まえ、重点的に推進すべき政策課題を設定し、その課題解決に向けて「脳科学研究戦略推進プログラム」(「脳プロ」)を平成20年度より開始しています。

脳プロでは、本事業による研究成果や活動について、広く一般の皆様にご理解を深めていただくとともに、多くのご意見、ご要望をいただくことを目的として、毎年、公開シンポジウムを開催しております。東京では、今回で4回目の開催となります。講演や体験展示を通じて、本事業の成果や活動に触れていただき、幅広いご意見をいただけますと幸いです。

今後とも、皆様方のご支援・ご協力をいただきますよう、宜しくお願いいたします。

開催日時：平成24年2月4日(土)

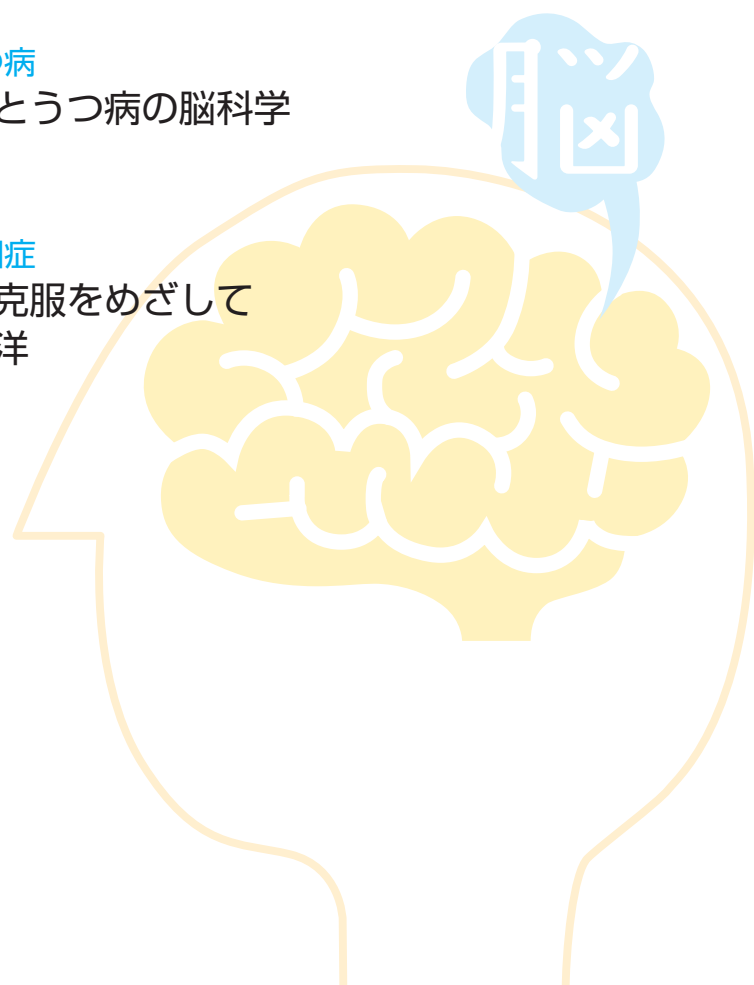
会 場：学術総合センター

主 催：文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム

参加人数：368名

目 次

- 03・04 開会挨拶
- 06 基調講演
精神・神経疾患克服へのストラテジー
—脳プロに寄せる期待—
樋口 輝彦
- 12 講演1 発達障害
対人関係認知の脳内機構とその病態
尾崎 紀夫
- 18 講演2 統合失調症
統合失調症の分子メカニズムの解析と
新しい治療法開発への応用
西川 徹
- 24 講演3 うつ病
ストレスとうつ病の脳科学
功刀 浩
- 30 講演4 認知症
認知症の克服をめざして
水澤 英洋
- 36 閉会挨拶
- 37 展示一覧





開会挨拶

藤木 完治 文部科学審議官



脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）の第4回公開シンポジウムに、多くの方にご参加いただき、誠にありがとうございます。私どもは、脳科学研究が大変重要だと考えておりますので、このように多くの方に関心を持っていただくことは大変有り難く、心から感謝申し上げます。

本日のシンポジウムのテーマは精神、心の問題です。脳と精神の問題は人類にとって最大の謎の1つです。過去、多くの時代において一流の先生方が挑戦してこられましたが、鍵を開けることができないでいました。

その後、ようやく脳科学研究も近代科学的なアプローチができるようになり、20世紀の最後の10年は脳の10年と言われ、今こそ脳に挑戦できる、脳と精神の問題の鍵は必ず開けることができるという機運が、日本をはじめ世界中で高まった時代でした。

当時私も、国の脳科学戦略がどうあるべきかという議論に携わっており、伊藤正男先生、金澤一郎先生、中西重忠先生といった第一線の研究者の方々と、非常に長い時間熱い議論を行ったことを思い出します。

この議論の成果は、「脳科学の時代」という報告書としてまとめられました。この報告書は、国の科学技術政策の中でも大変重く受けとめられ、政府全体として、この分野に対する投資を格段に増した時代の先駆けとして位置付けられました。また、この報告書の中で、日本が重点化すべきとされた領域が3つありました。その1つが、精神疾患に対する研究であり、世界をリードする国になるべきという提言が大きな柱としてありました。その結果、国はこの分野への研究投資を増やし、精神疾患に関する研究成果が確かに上がってきたと感じています。

一方で、医療の側面から見たときに、精神疾患を患う方の数は増え、すでに日本国内で323万人の方が苦しんでおられます。いわゆる4大疾病として、がん、心臓病、脳卒中、糖尿病がありますが、これらの4大

疾病の数よりも精神疾患で苦しんでおられる方が多くなり、今や国として最重点の取り組みを図るべきテーマとなっています。そのため、4大疾病に加え5つ目の疾病として正式に認定され、対応を強化しようとしているところです。

今後日本では、高齢化社会が益々進んでいくと思いますし、精神・神経疾患で苦しむ方の数も増加すると考えられます。そこで、これを根本から解決していくために、精神・神経疾患のメカニズムを理解し、その原因に対して適切な予防・診断・治療法を作っていくことが是非とも必要と考え、脳科学研究戦略推進プログラムでも、精神・神経疾患研究を強力に進めています。本日は、このプログラムに参加いただいている第一線の研究者の方々から、国内外の研究状況、これからの見通し等につきまして、最新の研究成果を交え、お話しいただこうと思います。

ご聴衆の中に学生さん、生徒さんがおられると思います。脳科学研究はこんなにもおもしろく、とても大事なものだという思いを持っていただき、将来人生の選択を考えるときに、脳という人類の謎に挑戦してみようという気持ちを抱いていただけたら大変幸いです。

また、一般の方々、脳研究は非常に重要ですが、大きな国の投資が必要であるということ、本日のシンポジウムを通じて是非ともご理解賜り、引き続きのご支援をいただければと思います。

そして研究者の方々、どうか世界第一級の研究成果を出し続けていただきたいと思います。国としても、精神・神経疾患研究の重要性と日本の研究水準の高さを考え、全力を上げて引き続きサポートしてまいります。

最後になりましたが、日本の精神・神経疾患研究が大いに発展し、患う方々の苦しみが完全なくなる日が来ることを祈念いたしまして、私の冒頭の挨拶とさせていただきます。



開会挨拶

津本 忠治 プログラムディレクター



開会挨拶ということで、まずこの脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）の概要とこの研究プログラムの重要性について、ごく簡単にお話ししたいと思います。

図1は脳プロのアウトラインを示したものです。脳プロは「社会に貢献する脳科学」を目指して平成20年度から始まったプログラムです。大きく3つの柱があり、それを支える基盤的なプログラムが2つ走っています。

まず、平成20年度にブレイン・マシン・インターフェース（BMI）の開発というプロジェクトが始まりました。これは3本柱の「情報脳」にあたる部分で、脳情報を計測し身体機能をサポートすることで、身体機能の回復・補完をする機械を開発するということを目的として発足しております。続いて、平成21年度には3本柱の「社会脳」にあたる社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発というプロジェクトが発足しました。更に平成22年度、23年度からは、真ん中の柱の「健康脳」にあたる精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究が始まりました。これは、精神・神経疾患の発症の仕組みを明らかにし、診断・

治療・予防法の開発につなげるプロジェクトです。

このような研究を進める上では、基盤的研究が必要です。そこで基盤的研究を行うプロジェクトとして、平成20年度からモデル動物の開発プロジェクトが、更に平成23年度から神経情報基盤というプロジェクトが動き出しています。

このように次々とプロジェクトが立ち上がってきたわけですが、これは脳科学研究が非常に発展してきたことにより、我々の社会の直面する問題解決に向けて脳科学を適用できそうであるという機運があったことも要因の1つです。先ほどの藤本文部科学審議官のお話にありましたように、脳科学が20世紀の末から非常に発展してきて、現在、こういう問題に取り組める状況になっているのだろうと認識しています。

現在の日本社会、また日本だけではなく先進国の抱える問題は、少子高齢化です。それに伴って直接的・間接的にいろいろな問題が生じてきております。また、それに応じて非常に社会的な負担が増えてきております。

いかにこの社会的負担が大きいかということに

概要「社会に貢献する脳科学」の実現を目指し、社会への応用を明確に見据えた脳科学研究を戦略的に推進するため、脳科学委員会における議論を踏まえ、重点的に推進すべき政策課題を設定し、その課題解決に向けて、研究開発拠点（中核となる代表機関と参画機関で構成）等を整備する。

プログラム全体総括（プログラムディレクター）： 中西重忠、津本忠治、三品昌美

①豊かな社会の実現に貢献するために

社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発

社会性障害（自閉症、統合失調症等）の
解明・診断等に資する先導的研究

社会脳（課題D）

②健やかな人生を支えるために

精神・神経疾患の克服を目指す
脳科学研究

精神・神経疾患の発症の仕組みを明らかにし、
診断・治療・予防法の開発につなげる

健康脳（課題E、F）

③安全・安心・快適な暮らしのために

ブレイン・マシン・インターフェース
（BMI）の開発

脳の情報を計測し、脳機能をサポートすることで、
身体機能を回復・補完する機械を開発

情報脳（課題A、B）

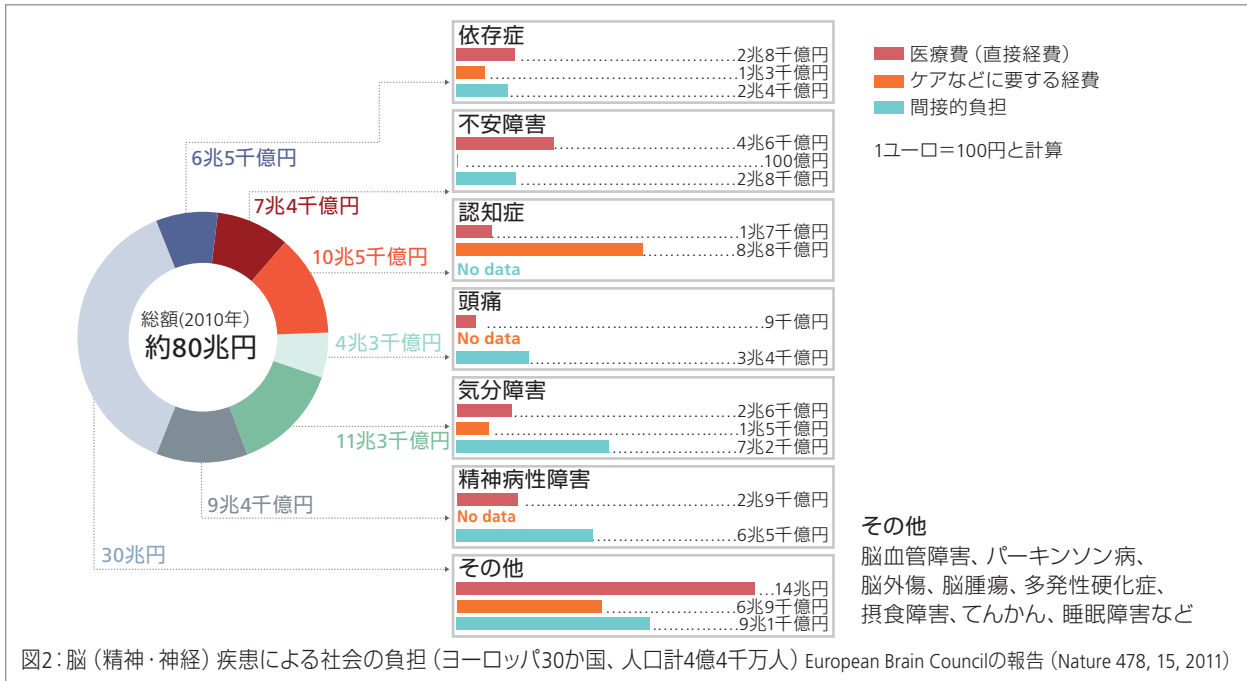
複雑かつ多階層な脳機能を解明するために、脳の多種類・多階層情報を集約化・体系化した技術基盤を構築

基盤技術開発：神経情報基盤（課題G）

遺伝子導入技術や発生工学的研究手法等を開発し、ヒトの脳研究等に必要な独創性の高いモデル動物の開発等を推進

基盤技術開発：モデル動物開発（課題C）

図1：脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）



関しましては、昨年ですが、ヨーロッパから非常に重要な報告が出ましたので、ごく簡単にそれをご紹介したいと思います。図2は昨年の10月に科学雑誌『ネイチャー』（Nature 478, 15, 2011）に掲載された、European Brain Councilの報告で、精神・神経疾患による社会的負担がいかに大きいかということを示しています。これはヨーロッパ30か国の合計で、人口は日本の約4倍、4億4千万人とされています。お分かりのように、精神・神経疾患による社会的負担の総額が年間約80兆円と非常に莫大な金額になっています。なぜこのように高額な負担が生じるかと言いますと、精神・神経疾患の特徴には、入院費、薬代といった医療費（直接経費）に比べて、介護やケアなどに要する経費や間接的負担が非常に大きくなることがあります。ここでは、2つ例を挙げてお話ししたいと思います。

まず、認知症を例に取りますと、直接的な入院費、薬代といった医療費が総額約1兆7千億円と見積もられているのに対し、介護やケアに要する経費は約8兆8千億円と非常に莫大であることがお分かりいただけるかと思います。

また、例えばうつなどの気分障害の場合には、直接的医療費負担はもちろんですが、間接的負担が非常に大きくなります。これは、いわゆる引きこもりや欠勤、場合によっては自殺などにより生じる社会的負担です。

このように精神・神経疾患による社会的負担というのは、直接的な医療費の負担というのももちろん大きいのですが、それ以上にいろいろな意味の社会的負担が非常に大きいということが特徴であります。そういう意味でこういう問題に対処して、いかに治療や予防を行うのか、あるいは障害を軽減するのが、現在の脳科学に課せられた1つの課題であろうというように認識しています。

こういった背景から、精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究が、平成22年から脳プロでスタートしているわけであります。今日は研究の現状、どのような成果が出て、これからどのように展開しようとしているのかについて、4人の先生方にお話いただきます。

最後に強調しておきたいのは、このような目標を目指した脳科学研究というのは、基盤的研究がないとうまく進まないという点です。モデル動物や神経情報基盤の研究、更にはもっと基礎的な神経回路の研究、例えば脳内で神経回路がどのようなネットワークを形成しているのか、どういった細胞がどのように働くことによって我々の脳で働いているのかといった基礎的な研究がやはり非常に重要です。そういった基礎的研究の礎の上に立って初めて、目標を目指した研究が展開できるということを強調して私のお話を終わりたいと思います。

精神・神経疾患克服への ストラテジー —脳プロに寄せる期待—

ここがポイント!

日本でも、年々、増加している精神疾患。この精神疾患の根治は、難しいと言われています。なぜ、精神疾患の根治は難しいのでしょうか。また、研究者たちは、どのようなアプローチを試みているのでしょうか。臨床・基礎研究の第一線から、精神疾患患者の現状と技術の進歩によって可能となった、新たな研究アプローチ法をご紹介します。



国立精神・神経医療研究センター
理事長・総長

樋口 輝彦（ひぐち てるひこ）

【略歴】

1972年東京大学医学部医学科卒業。同年東京大学医学部附属病院精神神経科、1976年埼玉医科大学精神医学講座助手。1979年博士号（医学）取得。1981年マニトバ州立大学医学部生理学教室神経内分泌研究室留学（カナダ）、1983年埼玉医科大学精神医学講座講師、1989年群馬大学医学部精神神経学教室講座助教授、1994年昭和大学藤が丘病院精神神経科教授、1999年国立精神・神経センター国府台病院副院長、2000年国立精神・神経センター国府台病院院長、2004年国立精神・神経センター武蔵病院院長、2007年国立精神・神経センター総長を経て、2010年より現職。

精神障害者の現況

精神・神経疾患は、その大半がまだ未解明です。本当の意味での原因の解明、それに基づく治療法の確立には至っていないというのが現状です。日本の脳科学研究は大きく発展し、世界に肩を並べる、あるいはリードするところまで来たと考えます。その脳科学の進歩による成果をもとに、これから最後に残されている精神・神経系の疾患に攻め込んでいく、そういう時代がようやく到来したのではないかと思います。

図1は精神障害者数の推移を表した図ですが、年々、増加をしていることが分かります。なかでも増加が著しいのが、緑色で示されておりますうつ病を含む気分（感情）障害と青色で示されているアルツハイマー病を中心とする認知症です。平成20年には、うつ病で受療している方の数が10年前のおよそ2倍になり、百万人を超えました。

精神疾患原因解明の難しさ

さて、精神・神経疾患の原因解明が、すべての疾患原因解明のアプローチの中で最後の方に位置付けられてきたのかというのは、それなりの理由があると思います。精神疾患については、先ほど申し上げましたように原因あるいは病態の解明は、まだ、ほとんどなされていません。したがって、根治的な治療法もまだないと言わざるを得ません。では、なぜ精神疾患の根治療法につながるような原因解明がなされていないのか、ということを少しお話しします。

まず、一番大きな点は、いわゆる病理所見が明確ではないということです。例えば、神経疾患の1つであるアルツハイマー病の患者さんが亡くなられたとして、亡くなられた患者さんの脳を解剖して顕微鏡で観察すると、どここの部分にどういう変化があって、それが病気のもととなっているだろうという所見、つまり病理所見が見つかるわけです。ところが、精神疾患では、ほとんどの場合これがないわけです。顕微鏡でいくらのぞいても、あるいは電子顕微鏡を使って詳細に見ても、いわゆる病理所見が少なくとも今までは明確ではありませんでした。

2点目は、精神疾患の場合には特定の疾患遺伝子が見つからないという点です。この20年間に遺伝子の解析が方法論的にも非常に進みまし、人間の全遺伝子が解析できるような時代になっています。多くの遺伝性の疾患では、疾患に関連する遺伝子が特定され、その遺伝子が作り出す蛋白質の異常が見つかり、それに対する治療法が検討されるという時代になってきていますが、精神疾患の場合は特定の疾患遺伝子が見つかっていないのです。少なくとも現在は、特定の遺伝子が1つ見つかり、それでこの疾患が解明できるというほど、単純なものではないと考えられています。

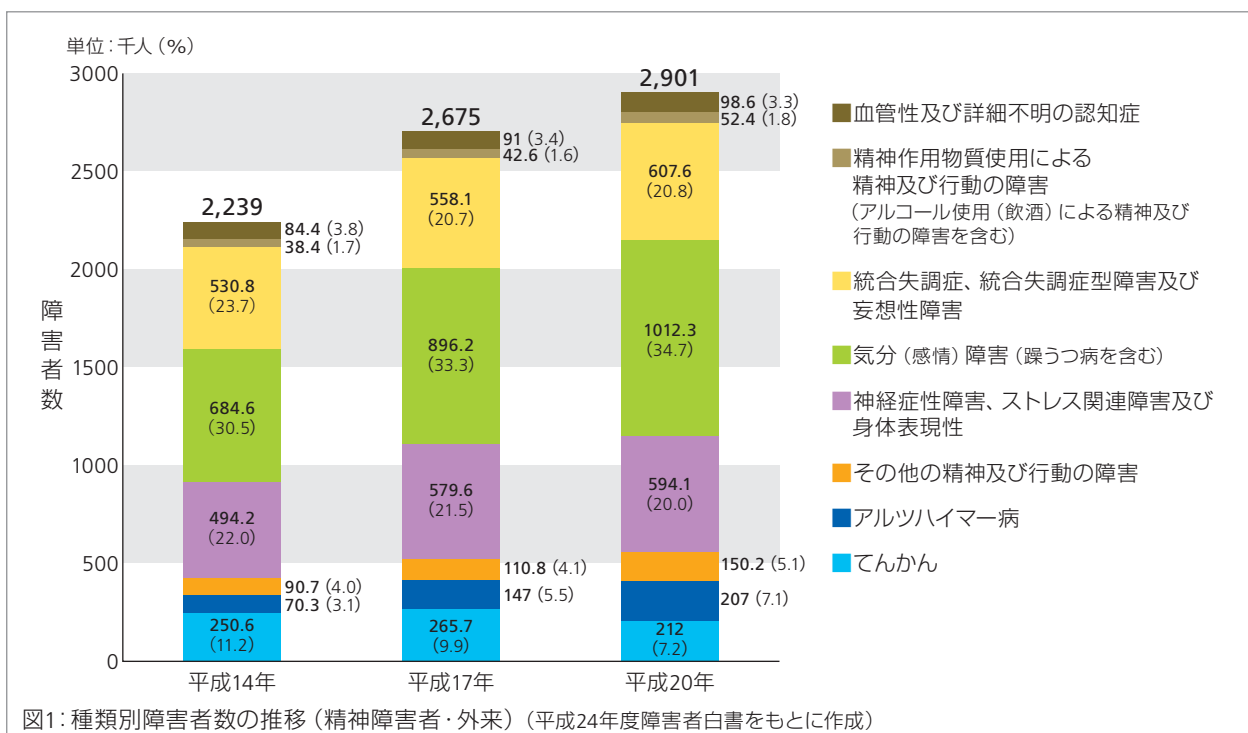
3点目は、直接脳を調べる方法がなかったという点です。亡くなった方の脳を顕微鏡で調べることはできますが、生きている患者さんの脳をどのように検査するかという方法論的な問題があります。患者さんの脳がどうなっているのかが、なかなか見えないということも、この領域の原因を解明する上で大きなハードルでした。

このことについて、認知症とうつ病を対比して見ると非常によくお分かりいただけると思います。認知症の代表格としてはアルツハイマー病がよく知られていますが、そのほかにも血管性の認知症やレビー小体型など、いろいろなものがあり症候群の1つです。

例えば、アルツハイマー病を取り上げてみますと、先ほど申し上げましたように亡くなった患者さんの脳の組織を調べてみると神経細胞が減っている（脱落）ところや、脳の中に斑状のものが沈着したところ（老人斑）が見つかります。あるいは、神経原線維といって糸くずがとぐろを巻いたようなものが、神経細胞の中にたまっていることも所見として見えるわけです。したがって、これは何だということから出発して、それを解析することが、十分に可能なわけです。例えば「老人斑はアミロイドβ蛋白（Aβ）という蛋白質である」とか、「神経原線維変化のもとになっているのはタウ蛋白質である」といった具合に物質として同定してきてることができます。すると、更にどういう機序でこれができるのかという研究が盛んに行われるわけです。

一方、例えばうつ病の場合では、少なくとも顕微鏡で見た範囲では、こういった神経細胞の脱落や老人斑に相当するものは見つかりません。ここに、アプローチの仕方、どのように攻めていくかという点で大きな困難がありました。

しかし一方で、先ほども少しお伝えしたように、脳科学は随分と進歩をし、いろいろなアプローチ方法が進展しました。分子生物学や分子遺伝学、そして皆様もご存知のCTやMRIといった脳を見ることが出来る画像化技術などです。また、PETを用いると、



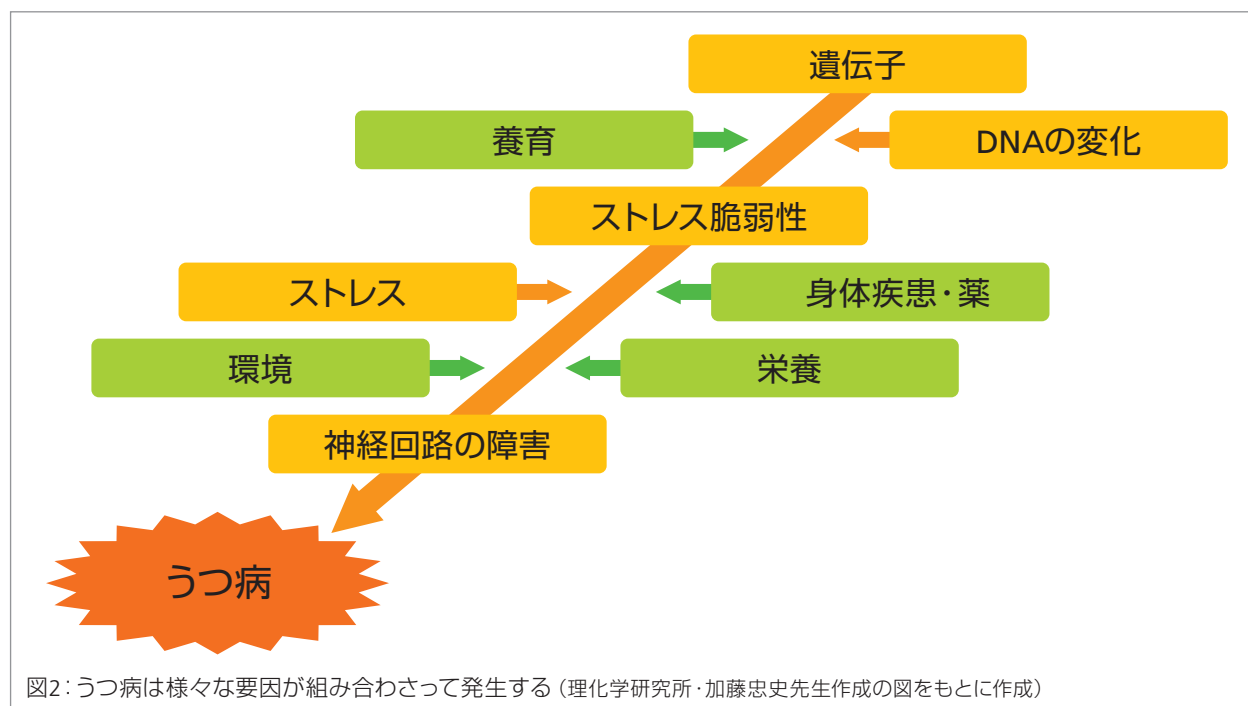


図2: うつ病は様々な要因が組み合わさって発生する（理化学研究所・加藤忠史先生作成の図をもとに作成）

構造だけではなく、こういった物質がどういうふうに変化しているかといった中の変化も見ることができます。テクノロジーが進歩してきたのです。これが現在、精神疾患の研究の進展につながりつつあり、これから大いに期待されています。

図2は理化学研究所の加藤忠史先生にお借りしたのですが、うつ病という病気は非常に複雑で、先ほどお話したように遺伝子が1つ見つければうつ病が解明できるかという、なかなか難しく、少なくとも病気の原因になる原因遺伝子があるとは考えにくいのです。遺伝子が関与しているとしても、うつ病になりやすい体質のようなものを規定する遺伝子がたくさんあって、それが組み合わさって、更にそこに環境的なものが絡んでうつ病が発生するのだと考えられています。こういった、なりやすさを規定するような遺伝子がいくつか報告をされ始めています。

そして、そういった個体が養育の環境、小さいときにどういう養育を受けたかといったことが、DNAという遺伝情報に影響を及ぼすということ、つまり環境と遺伝子の相互作用といったことが最近になって分かってきました。現在は、こういった点からの攻め方というのが、非常に有効な方法として注目されつつあります。個体がストレスにあって、あるいは環境的な影響を受けて、そして神経回路の障

害を起こして、うつ病が発症すると、現在は考えられています。

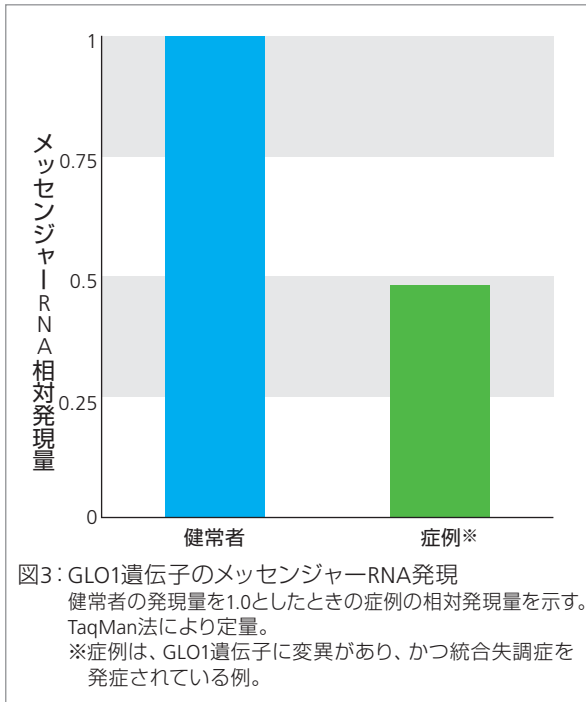
また、精神疾患というのはよくこころの病と言いますが、こころの病というのは脳の病気とは異なる、次元の違うものとして理解された時代ありました。しかし、脳の研究が進むにつれてこころの病はやはり脳の病気であると認識されるようになってきたということも、これから精神疾患を解明していく上で、大きなパワーになるというふうに思われます。

このような新しい時代を迎え、脳科学の研究の進展、テクノロジー、新しい分析方法を背景として、脳の基礎研究というのが大きく進展しました。次は、この基礎研究を臨床の場にどういうふうに橋渡ししていくかということが大きなポイントになります。

今、どのようなアプローチが行われているのか？

では、遺伝子からのアプローチ、脳画像からのアプローチ、モデル動物を用いたアプローチなど精神神経疾患研究は新たな展開を見せつつあるわけで、そのストラテジーを紹介したいと思います。時間の関係でここでは1つの例をご紹介します。あくまでもアプローチの方法のご紹介ということで、その内容、結果の詳細には立ち入りません。

それは遺伝子からのアプローチで、まれな遺伝

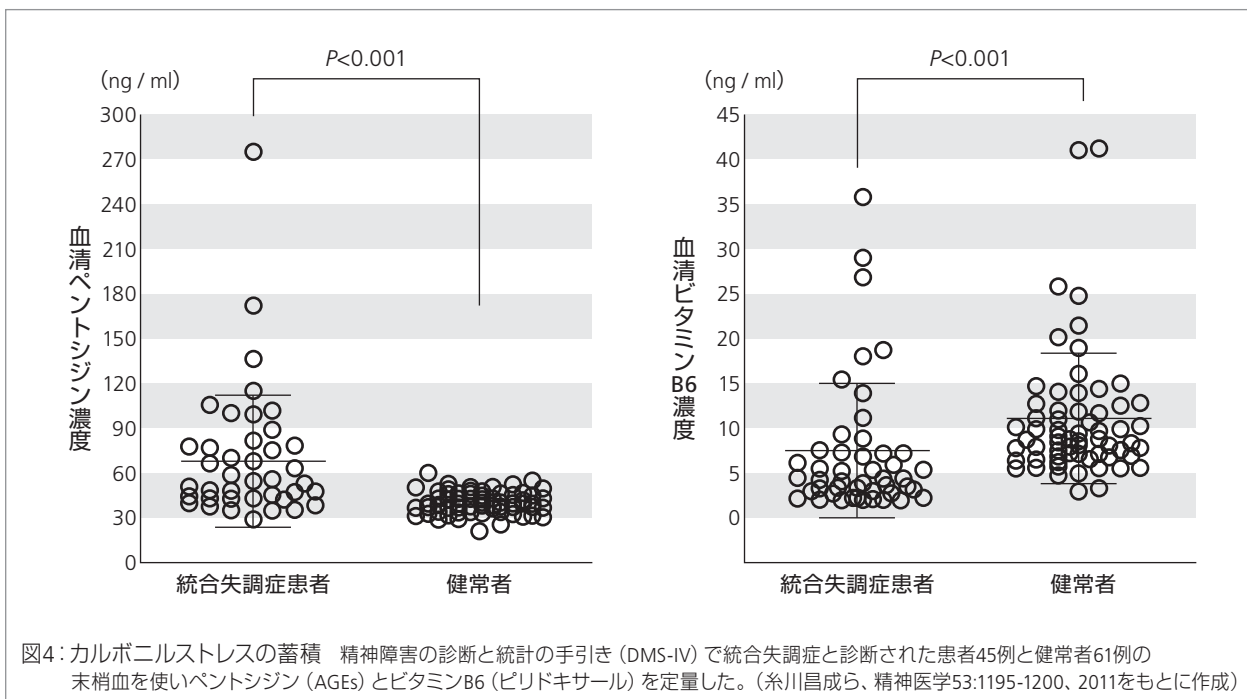


子変異を同定することによって解明につなげようという研究です。東京都の総合医学研究所の糸川昌成博士らの研究で、非常に注目されています。この研究は統合失調症の多発家系に注目をし、統合失調症と非常に関係が深いとされる6番染色体に乗っているグリオキサラーゼ（GLO1）遺伝子を検討しました。少し難しい話になりますが、このGLO1というのは、酸化ストレスなどで生じる有害な物質（カルボニルストレス）を分解解毒する酵素です。50例

の多発家系で、このGLO1遺伝子を調べたところ、たった1例ですがGLO1遺伝子に変異があり、かつ統合失調症を発症されている例が見つかりました。

遺伝子がどの程度発現しているかを調べる方法として、メッセンジャーRNAという物質を指標にする方法があります。糸川博士のグループは、GLO1遺伝子のメッセンジャーRNA発現量を、健康者とその症例の方で比較しました。結果、その患者さんではGLO1遺伝子のメッセンジャーRNAの発現量が半分以下に減っているということを見つけ出したのです（図3）。

続いて、彼はこれが何を意味しているのかを調べました。先ほどお話しした通り、GLO1は終末糖化産物（AGEs：ペントシジン）に代表されるカルボニルストレスを分解していく酵素です。この酵素の遺伝子発現量が減少している、ということはカルボニルストレスを分解できないわけですから、カルボニルストレスが蓄積されていくことになります。そこで彼らは、末梢血でカルボニルストレスが実際に蓄積しているのかを調べたのです。その結果が図4左です。図中の左が統合失調症患者、右が健康者ですが、明らかに統計的な有意差を持って、統合失調症の患者さんでこのカルボニルストレスであるペントシジンがたまっているということが見つかりました。このカルボニルストレスの分解には、ビ



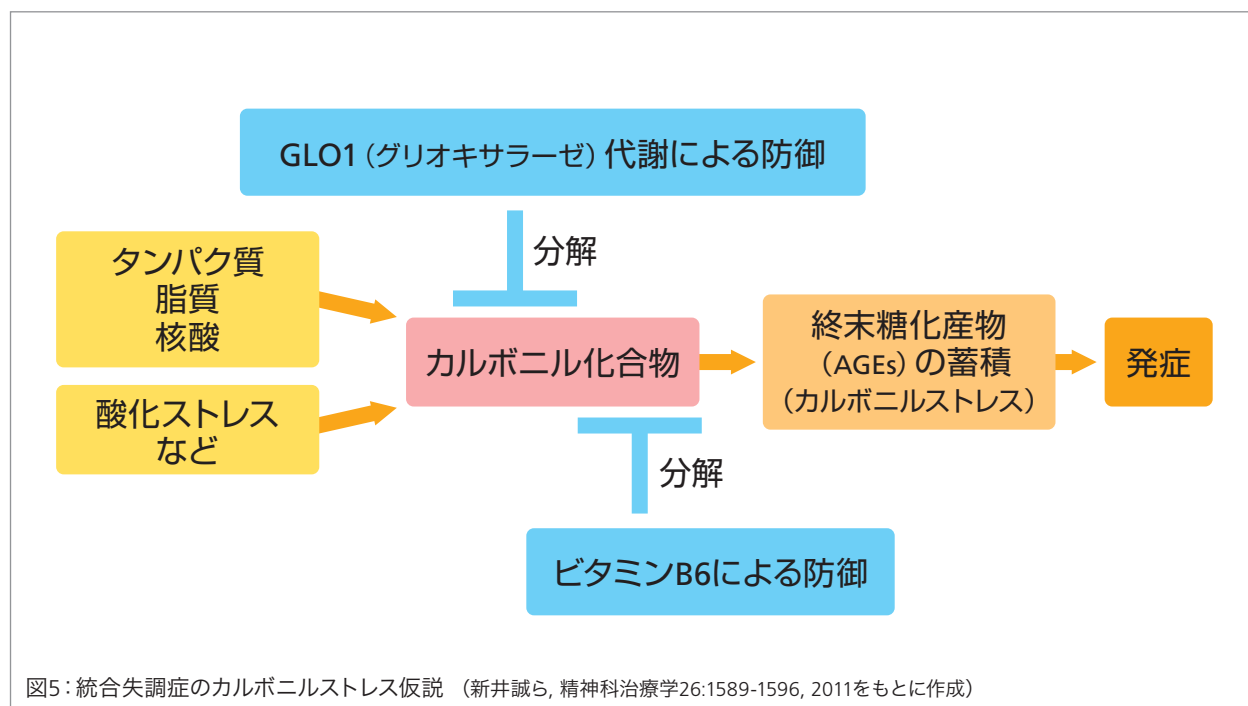


図5：統合失調症のカルボニルストレス仮説（新井誠ら, 精神科治療学26:1589-1596, 2011をもとに作成）

タミンB6が関係していることが知られています。彼らはビタミンB6についても同時に測定していて、患者さんではそのB6の濃度もやはり下がっているということを見つけ出しております（図4右）。

図5が統合失調症カルボニルストレス仮説と言われているものです。今、お話ししたようにGLO1が、カルボニルストレスのもととなるカルボニル化合物を分解して、カルボニルストレスがたまらないようにしているわけです。つまり、GLO1が低くなってしまうと、終末糖化産物がたまっていく（カルボニルストレス）ということを説明しているわけです。その後、糸川博士らは、多発家系で1例から見つけた非常にまれな例での結果が、ほかの統合失調症でも当てはまるのかということを検討しており、これほど劇的な変化ではありませんが、統合失調症患者さん全般でGLO1遺伝子の発現が低いということを報告しています。

おわりに

精神障害は、まだ本当の意味で解明をされていません。一方で、精神障害によるコストは膨大です。精神疾患の病因解明研究はようやく今、研究の土俵に上ったところです。この精神・神経疾患の病因をきわめる研究は、これからの10年から20年で急速に進展していくと期待されています。現在、この脳プロの研究に携わっておられる研究者の方々が、日々大変な努力をして研究を進めておられます。私たちはその研究成果を大いに期待できると思いますし、国民の皆様とともにそれをサポートしていきたいと思っています。

Q&A



Q：講演中のスライドに幼少期に母子分離された場合、ストレスへの耐性が低くなるが、適切な介入によって修復可能とありました。その方法を教えてください。

A：修復の方法については、これからの研究によるところが大きいと思います。

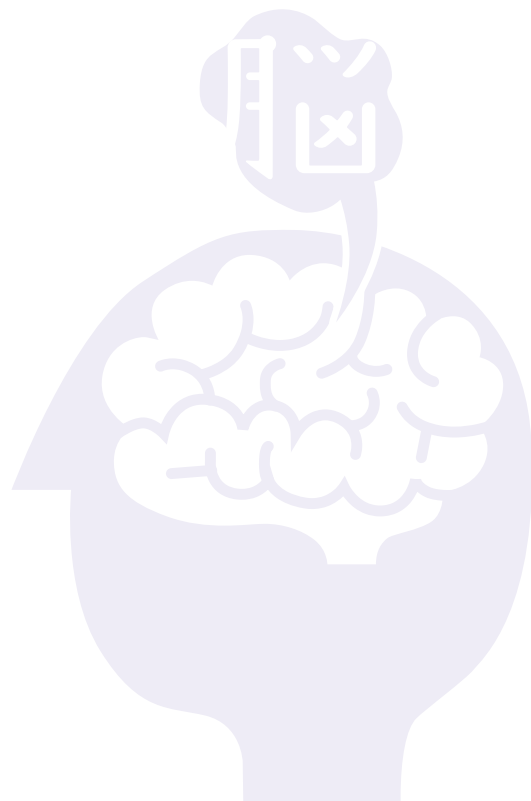
例えば、養育環境の改善、あるいはごく早期の段階で、精神療法というのがあります。カウンセリング等も、実は効果的であると言われています。最近、話題になっている認知行動療法自体も、そういうところに作用する可能性を十分持っているのではないかと思います。これらはまだエビデンスがありません。

先ほど、統合失調症の方で、脳の領域である上側頭回の体積が病気の進行につれて減少するということをお伝えしましたが、これもごく早期、初期にお薬で防ぐことができます。また、例えば統合失調症では、幻覚や妄想が出現して発症してくるわけですが、その前段階をとらえるということも研究が進んでいます。この段階で認知行動療法や薬物療法を行うといったことで、幻覚や妄想の出現を阻止することができるのではないかと思います。こちらにも効果があるのかということは、これからの研究成果を待つことになると思います。

Q：国立精神・神経医療研究センターの病院などで、脳波を計測して疾患を診断するといった、臨床に近い研究は行われていますか。

A：私どものセンターは、基礎的な研究をやっている研究所と病院と両方あります。病院では、脳波計やCT、MRIあるいはPET、脳磁図計といった機器を駆使して、検査をしています。

ただ、例えば脳波をとって疾患が診断できるというのは、てんかんなどのごく限られた疾患で、気分障害、統合失調症やアルコール依存症といった疾患は、残念ながら脳波では診断できません。私たちが今、必要だと考えているのは、うつ病、統合失調症、不安障害といった疾患の客観的な診断法、検査法を見つけることです。血圧を測って高血圧が分かるように、早く検査をしたらうつ病が分かるというふうにしてほしいという多くの声にこたえるため、研究を進めています。



対人関係認知の脳内機構とその病態

ここがポイント！

社会生活を営む上で、対人関係をどのように捉えるのか（対人関係認知）は、私たちにとても重要です。この対人関係認知の障害の1つである自閉症スペクトラム障害とはどのような病気なのでしょう。ここでは、これまでの研究から、その原因についてどこまでが明らかとなったか、そして、これからどのように展開していくのかを、ご紹介します。



名古屋大学大学院 医学系研究科
精神医学・親と子どもの心療学分野
教授

尾崎 紀夫（おざき のりお）

【略歴】

1982年3月名古屋大学医学部医学科卒業。1990年5月名古屋大学医学博士号取得。1990年7月アメリカ国立精神衛生研究所Visiting Fellow。1995年9月藤田保健衛生大学医学部講師。1998年4月藤田保健衛生大学医学部教授。2003年10月より現職。1990年国際ロータリー財団Fellowship受賞。

はじめに

私たち、一人一人の脳は、各々のところを生み出しますが、人のところとところが触れ合う中で対人関係が作られ、この対人関係が一人一人の脳に影響を与えます。このように、ところとところが作る対人関係を介して、脳と脳はつながり、変化する（神経可塑性と言います）点が、他の臓器には見られない脳の大きな特徴です。例えば、AさんとBさんの脳は、二人のところを作り、更に二人が接するところを介した対人関係を作ります。この対人関係が二人の脳に影響を与え、二人のところ、そして対人関係を新たなものにします（図1）。

私たちが社会の中で暮らす上で、この対人関係をどのように捉えるか（対人関係認知）はとても重要です。例えば、対人関係認知の1つ、他人の表情の読み取り方（表情認知）が極端になると、他人のところを読み違い、社会生活に困難が生じます。最近、様々なところに症状が出る脳の病気に、この対人関係認知が関わっていることが分かってきました。その1つが自閉症スペクトラム障害（広汎性発達障害）で、対人関係認知の特性によって、人とのやりとりがうまくいかない、人の意図や感情が読み取りにくい、などの行動特徴が生じます。

最近、この対人関係認知に、脳のどのような機構が関係しているのかが、分かりつつあります。このような研究成果を活かして、自閉症スペクトラム障害が起こる仕組みを明らかにして、診断法や適切なサポート方法を見いだすことを目指した研究が、我々を含め世界中で進められています。

本日は、この対人関係認知の脳内機構と、その病態について現在、分かっていること、更に病態の中でも自閉症スペクトラム障害に関する今後の研究の方向性についてご説明します。

対人関係認知の脳内機構と不安

最初に、不安という感情の脳内機構と対人関係の中で起こる不安が過剰に起こる状態についてご説明したいと思います。人を含む生き物は

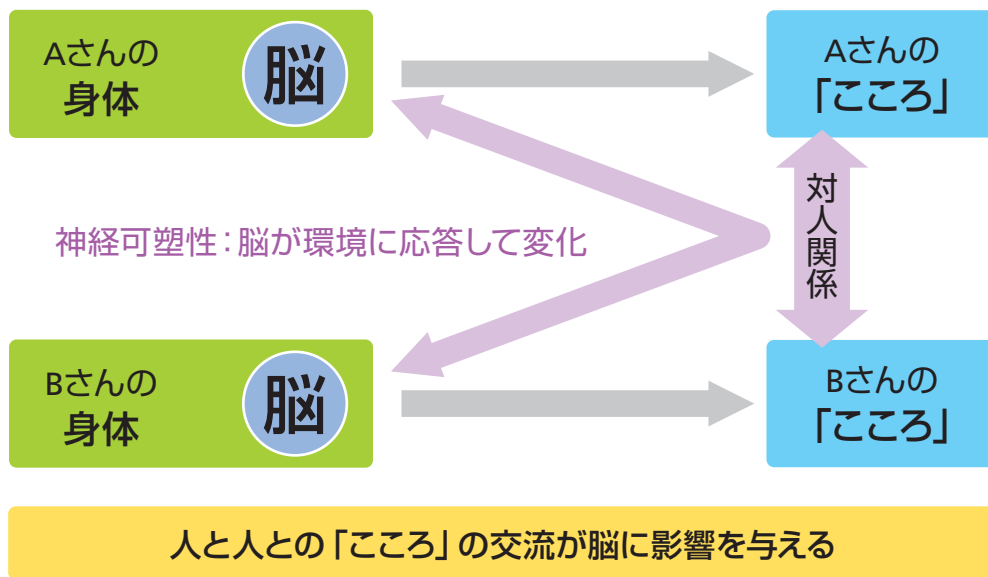


図1：脳・身体と「こころ」の関係

危険を察知すると、脳内の扁桃体と呼ばれる部分が活発化し、心臓の拍動が多くなり、危険から逃げる、あるいは戦うといった行動を取るための準備をします。すなわち、不安は危険な状況に対応するために重要な働きを持っています（図2）。

ところが、本来なら不安を感じなくても良い場面で不安が高まると我々にとって困ったことが起こります。例えば、危険な状況で眠ってしまうと、適切な対応ができないので、危険を察知した時は、扁桃体を介して眠らないようなシステムが働きだします。その結果、「不安で眠れなかった」ということになります。ところが、一旦生じた不安が、状況が変わっても長く残っていると、不眠が続き、大変困った状態になります。例えば、東日本大震災の後、5か月ほど経った時期に、私は被災地の医療支援に参りましたが、被災時に生じた不安が残り、不眠でお困りになり、不安・不眠を紛らわすため飲酒量が増えて心身の不調が生じている方が目立ちました。

未曾有の天変地異で不安が起こることもありますが、現代人にとって、不安は多くの場合、対人関係の中で引き起こされます。例えば、他人から責められていると思えば、不安が生じますが、「他人から責められている」と判断する材料の大きな要素が、他人の表情です。我々が他人の表情を読み取る際にも、扁桃体の働きを活用しているということが分

かっています。扁桃体は対人関係を含む環境が、自分にもたらす結果が好ましいものか否かを判断して、「悪い結果をもたらす可能性が高い」と判断した場合に、不安という反応を起こすと考えられます。

対人関係において不安が起こりやすく、自分自身にも自信が持てないといった特徴があり、境界性パーソナリティ障害と診断される方々がいます。10-20歳代で始まることが多く、「他人から見捨てられるのではないかと考えがちで、他人に「しが



不安（外敵の存在）な時には、危険を避けるシステムが働く

図2：扁桃体は危険を発見し、「不安」を起こし、危険を避けるための「防御装置」
(J. E. ルドー、日経サイエンス1994年8月号をもとに作成)

みつく」かと思うと、些細なことをきっかけとして「見捨てられた」と考えて自暴自棄になりがちです。境界性パーソナリティ障害の方々は、対人関係において、「他人から不当に責められている」と感じると、つい過剰に反応し、自分を傷つける、或いは攻撃的な言動に陥りがちです。このような無謀な行動を取ると、周囲は敬遠するので、結果、孤立し、自分でも後悔して、ますます気分が不安定になるという悪循環が起こります。

境界性パーソナリティ障害の方々は、「他人から不当に責められていると感じる」ことが多いのですが、周囲は「責めていないのに、何故そんなふうにするのか分からない」としか考えられず、結果的に「他人と自分の気持ちのすれ違い」が起こります。つまり、他人の表情から「怒り」の感情を読み取る傾向が強く、更に表情を読み取る際に扁桃体が過剰反応していることが判明しており、この特性が「気持ちのすれ違い」の脳内基盤ではないかと考えられています。

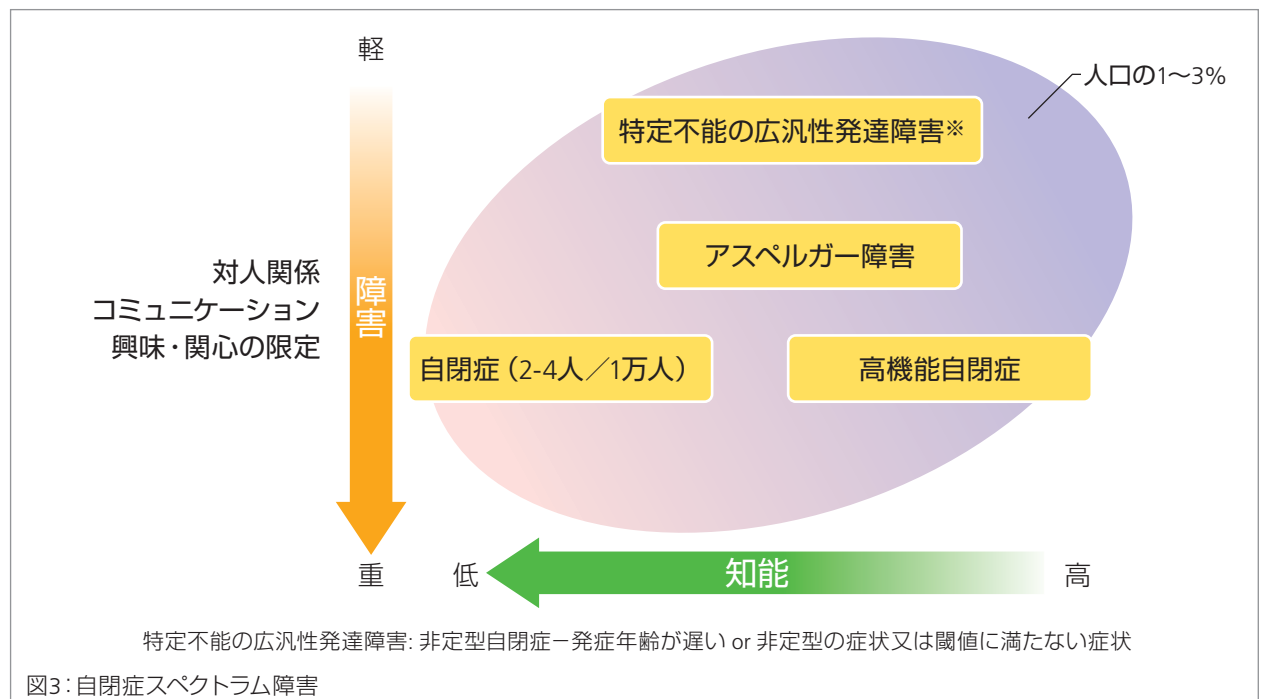
自閉症スペクトラム障害とは

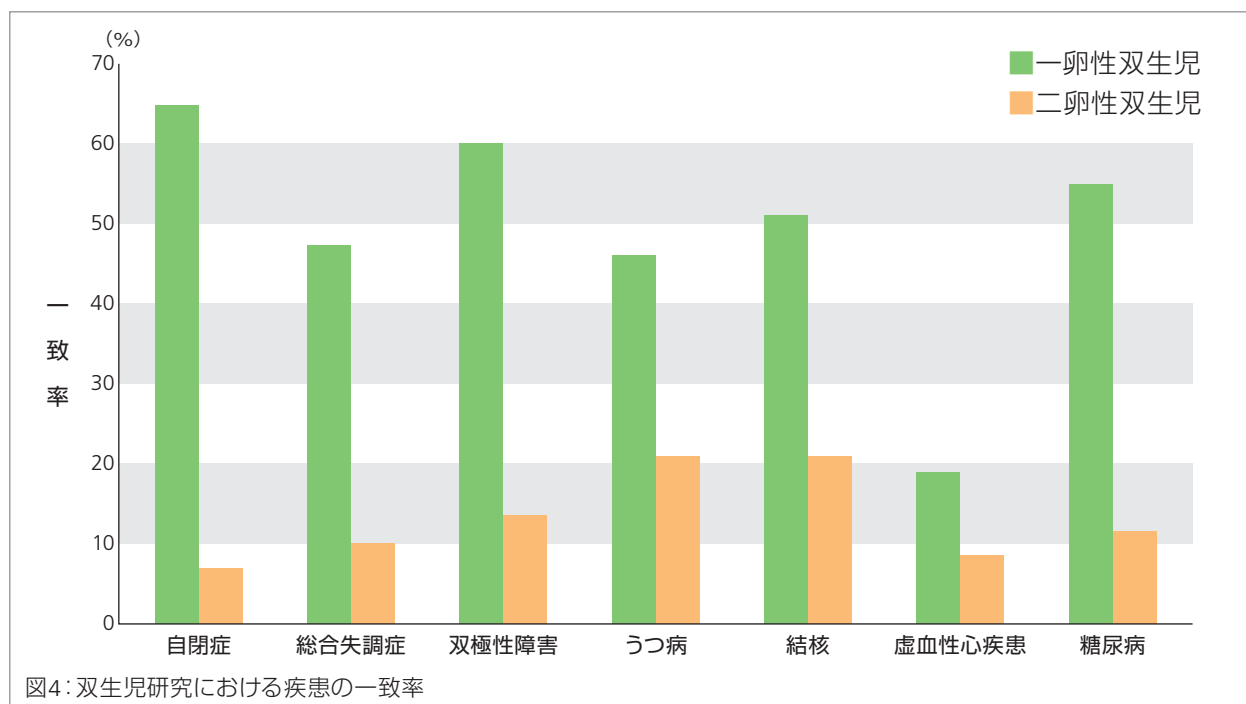
人にはそれぞれ個性があり、この個性の違いは脳の働き方の違いによるものですが、その働き方が多数派と違う場合、「発達障害」と診断されます。発達障害の中でも、自閉症スペクトラム障害をお持ちの方は、「対人関係」、「コミュニケーション（言語の発

達）」、「興味関心の偏りや柔軟性」の3つの領域に特性があり、3歳までにははっきりします。このうち、「コミュニケーション（言語の発達）」は、他人との意思疎通という点で「対人関係」と強くかかわるので、今後、1つにまとめる方向で議論がされています。

かつて、自閉症とは、知的な問題があり、加えて対人関係、コミュニケーションの問題や、興味関心の偏りといった特性を持っている方で、1万人に数人と考えられていました。しかし、知能に問題のない方（高機能自閉症）や、アスペルガー障害というコミュニケーション（言語の発達）には問題のない方もいらっしゃる。更に、特性がはっきりする年齢が遅い場合（非定型自閉症）や、極端ではないが特性がある場合など典型的ではない人（特定不能の広汎性発達障害）も含めると、人口の数%いらっしゃるのではないかというのが最近の日本も含めた各国からの報告結果です（図3）。

平成23年8月、障害者基本法が改正され、発達障害の方々が医療、療育等の適切な支援を受ける必要があると位置付けられました。中でも、自閉性スペクトラム障害の患者さんは、従来考えられていたよりも頻度が高く、成人期まで続く障害です。自閉性スペクトラム障害の療育や治療などの対応を効果的に行うためには、早期からの確に診断し、一人一人にあった対応を選択することが重要になります。





自閉症スペクトラム障害の研究で分かっていること： 遺伝の影響について

対人関係認知には、扁桃体以外にも複数の脳部位がかかわっていること、更に各々の部位がどのような役割を果たしているかが判明し、それに伴い、自閉症スペクトラム障害の方々が持つ、脳の働きの特性も徐々に分かりつつあります。例えば、自閉症スペクトラム障害の方々は、他人の顔を見ている際、目を見ないことが多いのですが、この特徴は自閉症スペクトラム障害の方々が示す扁桃体の特性が関係しているとの報告があります。

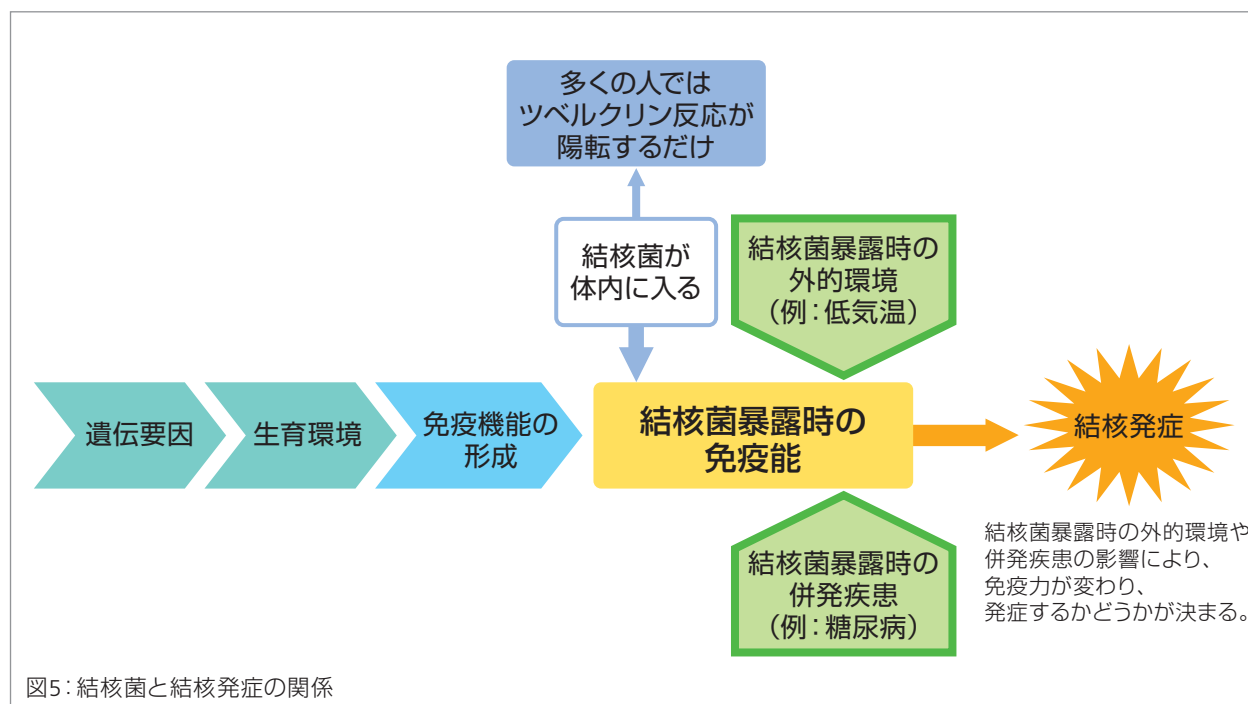
対人関係認知の特性を含めた我々の個人差は、生まれながらの体質（遺伝要因）の多様性と、生まれ育った環境の多様性（環境要因）によって生じると考えられています。ある特性に対する遺伝要因の影響を明確にするためには、2つのタイプの双生児（ふたご）についての研究が有用です。つまり、遺伝的にほぼ同一と考えられる一卵性双生児と、遺伝的には50%の類似性があると考えられる二卵性双生児で、特性の有無について比較することで、その特性を持つことに対する遺伝要因と環境要因の影響を推測することが可能です。

様々な特性の中でも、自閉症スペクトラム障害を含む病気の発症の有無に関しては、多くの双生児

研究の成果が報告されています（図4）。もし、自閉症スペクトラム障害などの発達障害やこころに症状が出る脳の病気などが遺伝要因だけで発症するのであれば、一卵性双生児での一致率は100%となるはずですが、そうではありません。また結核のような一見遺伝とは関係ないように思える疾患でも、二卵性双生児の一致率より一卵性双生児の一致率の方が高くなっており、発症には遺伝要因も関係していることが分かります。すなわち、ここでまとめた特性の有無は、遺伝要因も環境要因も関係していると考えられます。

先にお示ししましたように、「遺伝のせい」と考えられがちな自閉性スペクトラム障害と、環境要因が強いと思われる結核の発症には、ともに遺伝要因と環境要因が関係しています。そこで結核を例にとり、発症のメカニズムと発症後の症状についてご説明したいと思います。

結核が発症するには、もともと持っている遺伝要因に養育環境が関与して、基本的な免疫力を形成し、更に結核菌が体内に入った時の外的環境（例：低気温）や併発疾患（例：糖尿病）が作用することにより、結核菌が体内に入った時の免疫力となつて、結核が発症するかどうかが決まっています（図5）。結核の場合、発症にかかわる遺伝要因、成育環境は変えられなくても、発症後に結核菌の増殖を抗生剤と静



養や食事といった療養によって止めることができます。同様に、自閉症スペクトラム障害などの発達障害やこころの病気の場合も、療育やご家族のサポートを含めた環境要因や、薬や精神療法などの治療で、生じる問題を改善できる可能性があると言えます。

自閉症スペクトラム障害について 我々のグループが行っている研究

近年のゲノム科学、脳科学の進展はめざましいものがあります。我々のグループは、これら最新の手法を用いて自閉症スペクトラム障害の発症要因・発症メカニズムを明らかにし、自閉症スペクトラム障害の診断的位置付け、すなわち他の疾患（精神疾患とてんかん）との境界と重複の双方を明確にすることを目指しています。その結果、自閉症スペクトラム障害の早期診断に役立つ検査法を見いだすことにより、早期に発見し、適切な対応を行うことを実現したいと考えています。また、自閉症スペクトラム障害を含む広汎性発達障害の新たな治療法の検証・開発を行うことも、このグループの目標です。

自閉症スペクトラム障害などの発達障害が認識され、医学的対応の対象となったのは、我が国では第二次世界大戦後のことです。現在、発達障害は、乳幼児保健、学校教育、精神保健、就労なども含めて、

医学のみならず社会的にも大きな問題となっています。この研究グループは、脳プロ5年間の研究を通し、最新の研究手法を用いて、これらの社会的要請に応えることのできる成果を上げ、その成果を社会に還元したいと考えています。

皆様のご理解と、ご支援・ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

Q&A



Q：発達障害を持つ子どもが大人になったときにうつ病、認知症と関連することはあるのでしょうか。

A：広汎性発達障害（自閉症スペクトラム障害）を持っている方には様々な他の精神疾患が起こることが報告されています。例えば、フランスの報告によると、成人になった自閉症スペクトラム障害患者さんのうち、半分以上が気分障害（うつ病と双極性障害）、半分が不安障害（パニック障害、強迫性障害など）、10%ぐらいの方が統合失調症と似たような精神病になるとされています。認知症との関係は、直接、報告されていませんが、気分障害になるとアルツハイマー型認知症が起こりやすいと報告されています。

Q：講演の最後のスライドにあった、横浜市立大学と理化学研究所の研究で、広汎性発達障害と器質性の病気であるてんかんが関係がある、ということについて聞かせていただけますか。

A：「様々な疾患が、一緒に起こることがある」とお話をしましたが、てんかんをお持ちの患者さんで同時に自閉症スペクトラム障害をお持ちの方は、かなりいらっしゃいます。一部のてんかんには脳の神経細胞を興奮させるアミノ酸が関係していると考えられますが、自閉症スペクトラム障害でも同じメカニズムが関係している可能性が指摘されており、今後の課題です。

現在のところ、精神医学の診断は、症状に基づいて行っており、病気のメカニズムに基づいたものにはなっていません。そのため、まず、ある症状を持っていてAと診断されていた方が、他の症状を示すとAにBが重なったという診断を下します。更に、Aと診断がついている方々の中に、メカニズムとしては異なる病気が含まれている場合や、AとBと異なる病気と考えられているが、メカニズムは重複するものがある可能性があります。こういった、精神医学の診断分類を考え直すのも、今後の大きな研究課題です。

Q：以前に新聞で、アスペルガー障害の方が東京大学の博士レベルまで行ったけれども、ずっとうまくいなくて仕事を辞めてしまったという話を読みました。そういう人は日本では何%ぐらいいるのでしょうか。それから、そういった方は、社会でどのように対処すればいいのかお聞かせいただきたいです。

A：アスペルガー障害は、自閉性スペクトラム障害の方が持つ3つの特性のうち、言葉、コミュニケーションの発達に明確な問題はない方々で、知的な問題も持っていない場合が多いようです。しかし、対人関係のあり方には特有のパターンがあり、興味関心の偏りをお持ちです。その結果、他人との関係を作ることや、社会で暮らして行く上で他人と歩調が合わないことが起こりがちです。一方、興味関心を強く持つことに関しては粘り強く取り組むことも出来るところがあるなど、ある面においてはすごく優秀な方がいらっしゃいます。すなわち、出来るところ、出来ないところの差が大きいと申し上げても良いかと思います。

アスペルガー障害の方々は、言葉の発達に明確な問題はないとは言え、他人の話を聞いていて、「言外の言を察する」とか、あるいは「行間を読む」、といったことはあまり得意ではありません。例えば、「服をきちんと着ましようね」と言われてもどうして良いのかわからない場合もあり、周りの人は「言ったことを無視した」と思いがちです。しかし、「ボタンを4つはめましようね」と言うと、きちんと守っていただける場合があります。すなわち、アスペルガー障害の方々に対しては、具体的に説明するということが重要です。また言葉の理解は不得意だが、目で見た記憶は優れている方もおられるので、書いたものを渡すことが良い場合もあります。

その方の特性を踏まえて、得意な部分を活かすことで、不得意な部分をカバーできる対応をしていただくと良いかと思います。

統合失調症の 分子メカニズムの解析と 新しい治療法開発への応用

ここがポイント！

統合失調症は100人に1人が発症する疾患です。治療が難しい症状も多く、その発症メカニズムの解明、治療法・予防法の開発が急がれています。ここでは、統合失調症とはどのような疾患なのかを説明するとともに、最新の研究から明らかになりつつある発症の分子メカニズム（脳で働く物質の分布や機能）についてご紹介します。



東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科 精神行動医科学分野
教授

西川 徹 (にしかわ とおる)

【略歴】

1977年東京医科歯科大学医学部卒業。1985年同大学院医学研究科修了（医学博士）。1987年国立精神・神経センター神経研究所室長、1994年同部長を経て、1999年より現職。1993年第1回日本生物学的精神医学会学術賞受賞、2007年日本油化学会第6回オレオサイエンス賞受賞。

統合失調症は、患者さんの数及び治療が難しい症状がともに多く、十分な回復をもたらす新しい治療法や予防法の開発が急がれています。このためには、私たちの精神活動を支えている脳で働く物質に、統合失調症ではどのような変化が起こっているのか、すなわち「分子メカニズム」を理解することが非常に重要です。今日は、脳科学の成果を取り入れた、この「分子メカニズム」に関する研究についてお話しします。

統合失調症とは

統合失調症は、非常に発症率が高く、ほぼ100人に1人ほどの割合に達します。ほとんどの患者さんは、人生の早期である15歳から35歳の間に発症します。現在使われている効果的とされている治療薬でも改善しない症状が多く、慢性化しやすい点が問題です。このため、我が国だけでも、症状が重い約20万人の患者さんが、入院を余儀なくされています。60年ほど前に薬物療法が登場してからは、外来通院が可能な患者さんが大半を占めるようになりましたが、完全な社会復帰を遂げる水準まで回復する例は、2割に満たないのが現状です。およそ1割にも及ぶ自殺も防がなくてはなりません。

この病気では、多彩な症状が現れます。最も広く知られているのは幻覚や妄想です。幻覚では、実際にはないものが聞こえる幻聴が、妄想では、全く事実でないのに、自分に関係する、自分が被害に遭うなどと思いこみ、訂正が効かない状態になる、被害関係妄想が典型的です。これらは病気になると新たに生み出されるように見えるため、陽性症状と呼ばれます。一方、精神的な機能が少なくなったり、無くなったりするように見える変化を陰性症状と言い、感情の乏しさ、意欲の減退・欠如、思考・会話の貧困等が代表的です。自分の行動をプログラムする、自分の言動の適切さを検討するなどの認知機能の低下も陰性症状と密接な関係があります。

現在、統合失調症の治療に中心的な役割を果たしている多種類抗精神病薬は、陽性症状を改善するのに対し、陰性症状・認知機能障害にはほ

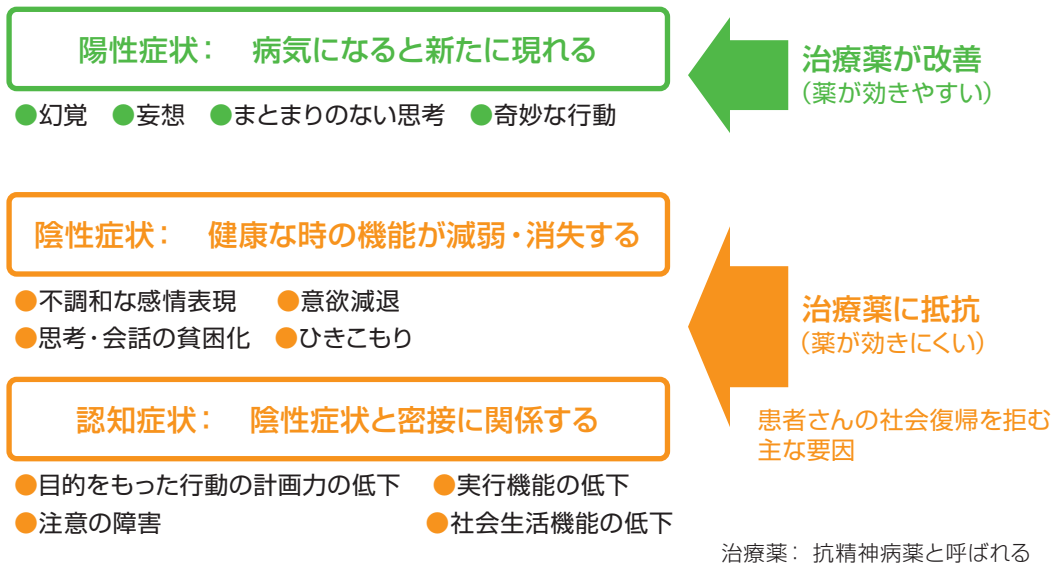


図1: 統合失調症の主な症状

とんど効果を示しません。このことが、患者さんの十分な社会復帰を拒む主な要因となっています(図1)。

統合失調症と脳の働き方

他の精神疾患と同じように、統合失調症では、CTスキャンやMRIから得られた脳の画像には、明らかな異常は認められません。また、亡くなった患者さんの脳を顕微鏡で観察しても、はっきりした病変を見いだすことはできません。

しかし、こうした脳の“かたち”ではなく“働き方”が変化していることが、近年解明されつつあります。その先駆けとなったのは、松田博史先生(埼玉医科大学核医学放射線科)の発見でした。幻聴・妄想が活発な患者さんで、脳の活動性を反映する血流を調べてみると、健康な方と比較して、脳全体の血流量に差はないのに、各脳部位への分布パターンが著しく異なることが分かりました。この変化は、抗精神病薬による治療の結果、症状が改善した時点

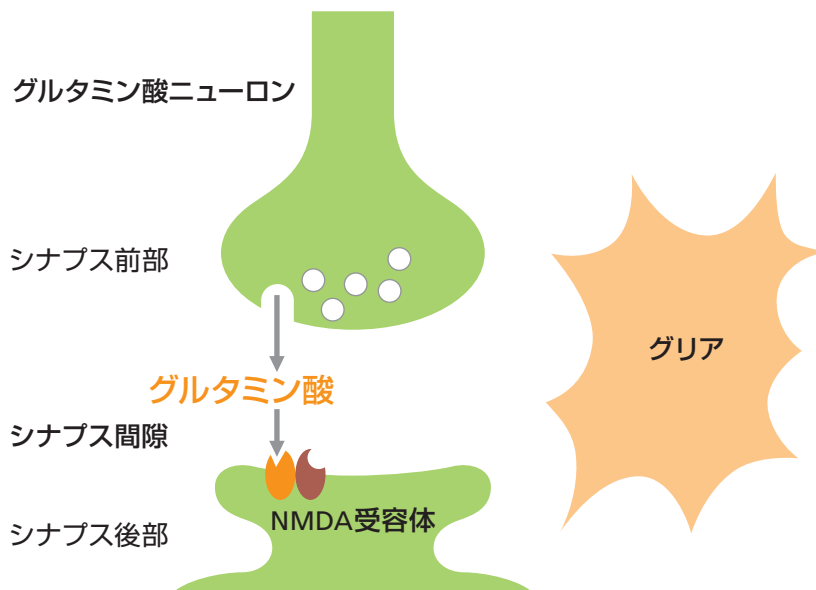
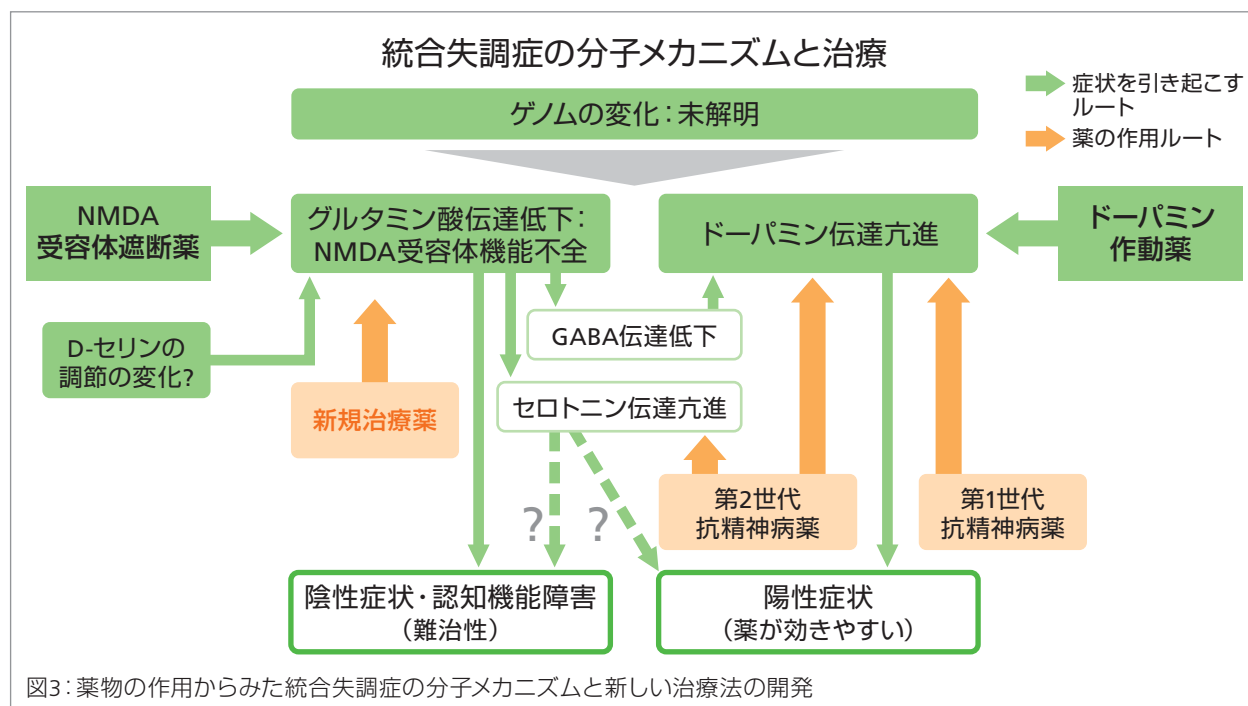


図2: グルタミン酸神経伝達



では、健康な方の分布パターンに近づいていました。統合失調症の脳の働き方を調べる研究は発展を続けており、近い将来、診断や治療経過の把握に役立つことが期待されています。それでは、なぜ脳の働き方の異常が起こるのでしょうか。

脳は、部位ごとの構造に顕著な差が見られる複雑な臓器で、各部位で異なる役割を分担しています。しかも、各部位は互いにコミュニケーションを取り合って働き、例えば物体を観察して性質を知るといった、特定の目的に応じて、一つのセットとなり、まとまった機能を発揮します。このセットを神経回路と呼びますが、統合失調症では、症状の特徴から、知覚、思考、感情、意欲、社会的行動などを司る神経回路の調節が障害されると考えられています。脳の神経回路は、基本的に、電気的な信号を伝える神経細胞（ニューロン）と、それらと相互作用を持つグリアと名付けられた細胞から構成されています。ニューロン同士は、シナプスという微細な間隔を隔てて接し、一方の電気的な信号を、神経伝達物質と呼ばれる分子の信号に置き換えてシナプスに放出し、受容体という蛋白質に結合させ他方に伝えることによって、神経回路の情報処理を支えています。この過程を神経伝達と言います。各ニューロンは、放出する神経伝達物質によって定義され、例えばグルタミン酸を放出するのはグルタミン酸ニューロン

であり、グルタミン酸神経伝達を担っています（図2）。近年、統合失調症では、特定の神経伝達が障害を受けていることが次第に明らかになって来ました。

薬物の作用からみた統合失調症の分子メカニズム

脳で働く物質（分子）とその分布・機能が解明されるに従って、統合失調症の症状を改善する抗精神病薬や、反対に統合失調症とよく似た症状を引き起こす薬の作用の解析が進み、症状が現れる仕組みが理解できるようになりました。現在までの知識をまとめたのが図3です。

最初に指摘されたのは、ドーパミン神経伝達の異常です。主に陽性症状を改善する抗精神病薬は、1950年代に登場し、1960年代にドーパミンの受容体を強力に遮断することが見いだされました。更に、ドーパミン伝達を高める、パーキンソン病の治療薬や覚せい剤などのドーパミン作動薬を使用していると、統合失調症ではないのに、それと区別が難しい陽性症状がしばしば現れることが明らかになりました。以上の所見をもとに、統合失調症の陽性症状には脳のドーパミン伝達の過剰な状態が関与すると考えられています。

ところが、陰性症状や認知機能の問題は、抗精神病薬が効果を示さないので、この考え方では説明

できませんでした。しかし、脳のグルタミン酸神経伝達の仕組みが詳しく分析された結果、古くから統合失調症全体と酷似した状態を起こすことが知られていたフェンサイクリジンを中心とする、一群の薬物が、グルタミン酸の受容体の1つであるNMDA受容体の機能を阻害することが見いだされました。これらの薬物は、NMDA受容体遮断薬と呼ばれています。つまり、陽性・陰性症状と認知機能障害が、NMDA受容体機能低下と関係する可能性が出てきたのです。しかも、脳のNMDA受容体の機能低下によりGABA伝達が低下し、その結果ドーパミン伝達を過剰にすることが分かったので、ドーパミン伝達の過剰が陽性症状に結びつくこととも矛盾しません。

統合失調症の新しい治療法

NMDA受容体機能低下と統合失調症との関連性は、新しい治療法のアイデアを生み出しました。NMDA受容体の働きを促進すれば、すでにある抗精神病薬が効果的な陽性症状だけでなく、陰性症状や認知機能障害も改善することが期待できるということです（図3）。私たちも、この点に注目した研究を進め、動物実験で、NMDA受容体のグリシン調節部位というところを選択的に刺激し、その機能を高める、D-セリン、D-アラニンなどのアミノ酸が、陽性症状ばかりでなく、難治性の統合失調症の症状に対して

も治療効果を持つ可能性を示唆する所見を得ました。海外では、既に臨床試験が行われ、抗精神病薬を処方されている患者さんに、これらのアミノ酸を含む種々のNMDA受容体機能促進薬を加えると、残存していた陰性症状や認知機能障害が改善することが報告されています。ただし、現在使われているNMDA受容体機能促進薬は、末梢から脳への移行が十分でなく、副作用の懸念も残されているため、さらなる改良が必要です。

その他に、NMDA受容体以外のグルタミン酸伝達に関係する分子と統合失調症との関係を調べ、それらを調節する治療薬を開発する研究も進められています。

統合失調症の分子メカニズムへの新たな手掛かり

脳では、従来知られていなかった分子や現象が次々に見いだされており、統合失調症の分子メカニズムの理解を更に深め、画期的な治療法・予防法への応用につながるものが望まれています。ここでは、私たちの研究を中心にその一部をご紹介します。

私たちは、グルタミン酸伝達を調整する治療法を研究している過程で、NMDA受容体を促進する物質として人工的に合成されたものを用いていたD体（D型とも呼びます）のセリン（D-セリン）が、

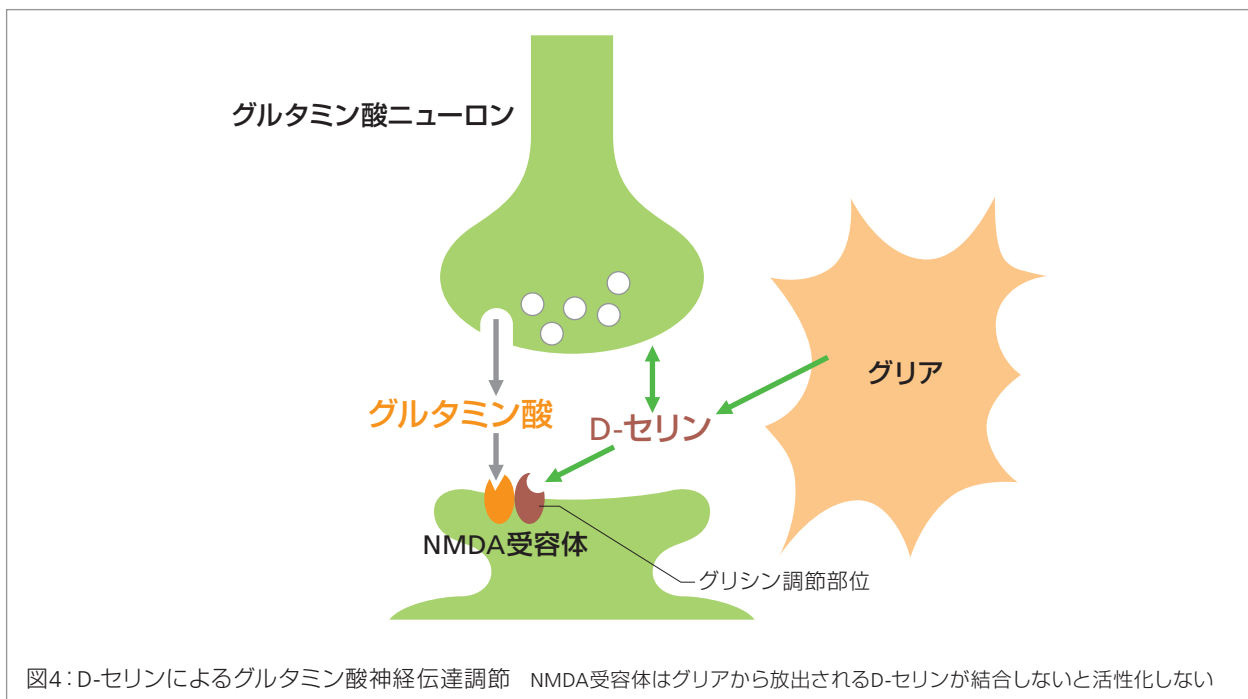
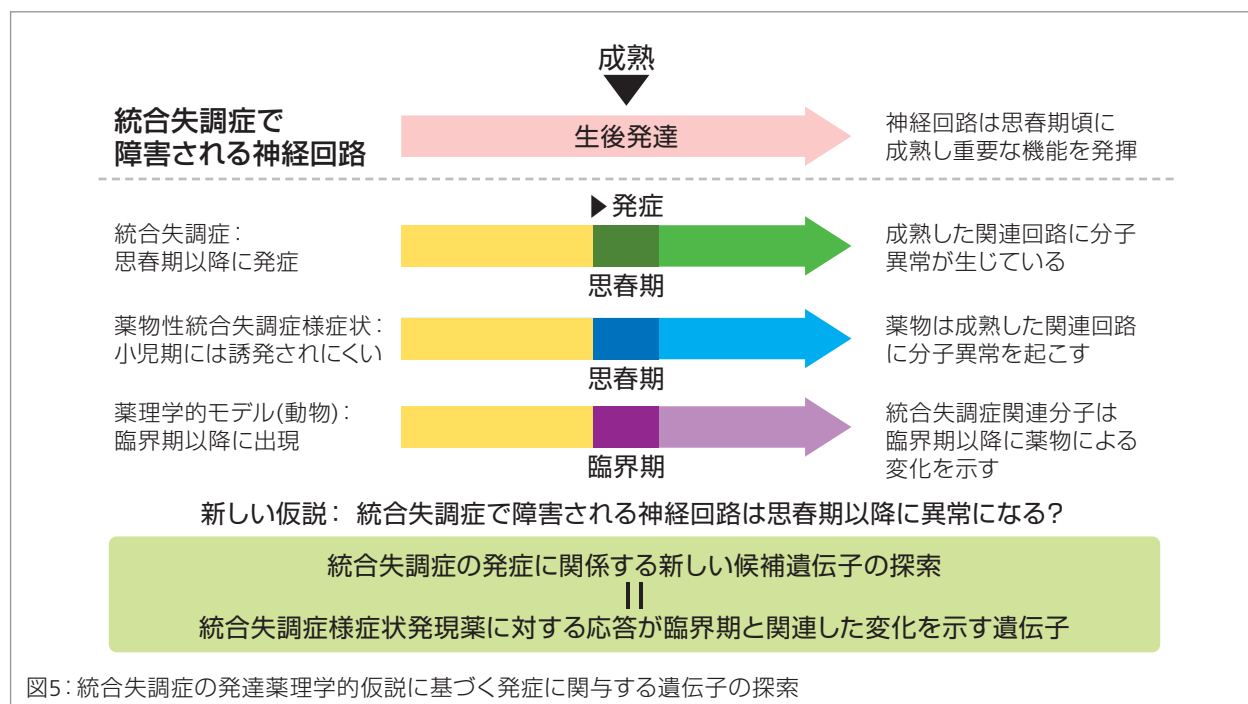


図4: D-セリンによるグルタミン酸神経伝達調節 NMDA受容体はグリアから放出されるD-セリンが結合しないと活性化しない



定説に反して、ヒトを含む哺乳類の脳に多く含まれる上、NMDA受容体と同様の分布を示すことを発見しました。セリンなど多くのアミノ酸にはL体とD体があり、右手と左手のように、鏡に写すと同じように見えますが、実際に重ね合わせることはできません。私たちの身体を構成するアミノ酸は全てL体（L型）であるというのが長い間の定説でしたが、D-セリンは例外であることが分かったのです。D-セリンには、統合失調症のモデルとされている動物の異常や統合失調症の患者さんの難治性症状を改善する作用があるので、私たちはD-セリンがNMDA受容体と精神機能の調節に重要な役割を担っていると考え、その仕組みや統合失調症との関連を明らかにする研究を続けています。これまでに、D-セリンは脳内で合成されて分解に至る代謝過程を持つことや、シナプスのNMDA受容体の活性化と細やかな制御に不可欠なニューロンとグリア相互の連携を担う分子であることが明らかになりつつあります（図4）。そこで、こうしたシステムについて、統合失調症での変化や、NMDA受容体機能を高める、より優れた治療薬の開発への応用を検討中です（図3）。

予防法やそれに必要な早期診断の手掛かりを目指したアプローチでは、統合失調症だけでなく薬物による類似した精神症状が思春期以降に生じること、そのモデルとなる薬物を投与した動物の行動変化

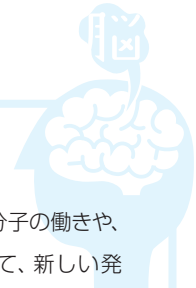
も一定の生後発達時期（臨界期）以降に成立する点に注目して、統合失調症が発症する分子メカニズムを探っています。この現象は、図5にお示したように、統合失調症で障害される神経回路が次第に発達し、思春期頃に機能的成熟を遂げ、はじめて、その回路に特有の精神機能を制御するようになるかと仮定すると、合理的に説明できそうです。この発達薬理学的仮説に従うと、神経回路に異常がある場合、成熟期である思春期以降に統合失調症の様々な症状が顕在化することが理解できます。また、薬物が統合失調症と似た症状を誘発するのは、本症で障害される神経回路に実際に異常を引き起こすためですが、思春期以前にはこの神経回路が未完成であり、薬物が脳に作用しても類似の障害は生じないこととなります。動物モデルでも同様に考えられ、統合失調症の発症と関係する分子は、統合失調症と同様の症状を引き起こす薬物に対する反応が、ヒトでは思春期、動物では臨界期の前後で変化が見られるか、それ以降に異常になると考えられます。私たちは、このような仮説上の反応を持つ、新たな統合失調症発症関連候補遺伝子を実際に脳で検出することができたため、その分布・機能や、統合失調症との関係を詳しく調べています。発症に密接に関与する分子を調節できれば、発症しても、いろいろな症状の治療に役立つばかりでなく、慢性化、

進行、再発などの予防法の手掛かりとなる可能性があります。

おわりに

統合失調症では、脳に明らかな病気の痕跡を見いだすことができませんが、脳科学の進歩によって、薬物の作用を手掛かりとして、多様な症状や発症に関わる分子メカニズムが着実に解明されつつあります。得られた成果は、新しい治療法や予防法の開発に積極的に応用され、その一部は実用化まであと一歩のところまで来ており、今後の発展が期待されています。

Q&A



Q: 統合失調症を完全に治す薬は、今後どのくらいの期間で開発されるのでしょうか。また、脳神経細胞が化学反応で変化するのなら、今後の精神疾患の治療として手術や薬で神経細胞を変化させることができるのでしょうか。

A: 統合失調症を完全に治す薬は、厳密に定義して、根治させるという意味ですと、原因となる分子の異常が突き止められていない現状では、はっきりした見通しを立てるのは難しいとお伝えしなければなりません。

しかし、今日お話ししたように、脳科学の急速な進歩のおかげで、統合失調症の治療薬や、統合失調症と類似した症状を引き起こす薬物が、脳で働くどの分子に、どのように作用するのかが明らかになりつつあり、これまで改善が難しかった症状にも効果を及ぼす治療方法が考え出されています。一部では、実際に患者さんに服用していただく薬が作られ臨床試験も進められるようになりました。したがって、治療可能な障害の範囲は、近い将来、飛躍的に広がり、患者さんの社会復帰を質的に向上させることにつながると期待されます。

また、現段階では不明である原因も、脳の分子の働きや、その設計図となる遺伝子の仕組みについて、新しい発見が相次いでいるので、意外に早く、統合失調症の原因が解き明かされるかもしれません。そうしますと、分子をコントロールする技術は著しい進歩を見せていますから、双方が結びつけば、完全に治す薬も夢ではなくなります。

手術による治療ですが、これには極めて慎重を期す必要があります。というのは、第二次世界大戦が始まる頃から、統合失調症を含む難治性の精神疾患を治療するための脳の手術が開発・実施されましたが、脳に元通りにならない変化が生ずることを避けられず、そのための障害が問題になりました。このようなことを二度と起こさないために、こうした治療法の可能性については、もし将来的に検討を行う場合でも、過去の事例について十分な検証を行った上で、非常に慎重に検討を進める必要があると思います。

ストレスとうつ病の脳科学

ここがポイント！

うつ病は精神疾患の中でも、比較的身近な病気と言えます。一方、その原因や治療法については、まだまだ分からない点が多く、その発症メカニズムの解明や予防法・治療法の開発に向けた研究が進められています。ここでは、うつ病の概要とともに、本プログラムで研究が進められているうつ病と生活習慣の関係についてご紹介します。



独立行政法人
国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第三部 部長

功刀 浩 (くめぎ ひろし)

【略歴】

1986年東京大学医学部卒業。1994年-95年ロンドン大学精神医学研究所留学。1998年帝京大学精神神経科講師を経て、2002年より現職。早稲田大学客員教授、山梨大学客員教授兼務。医学博士。

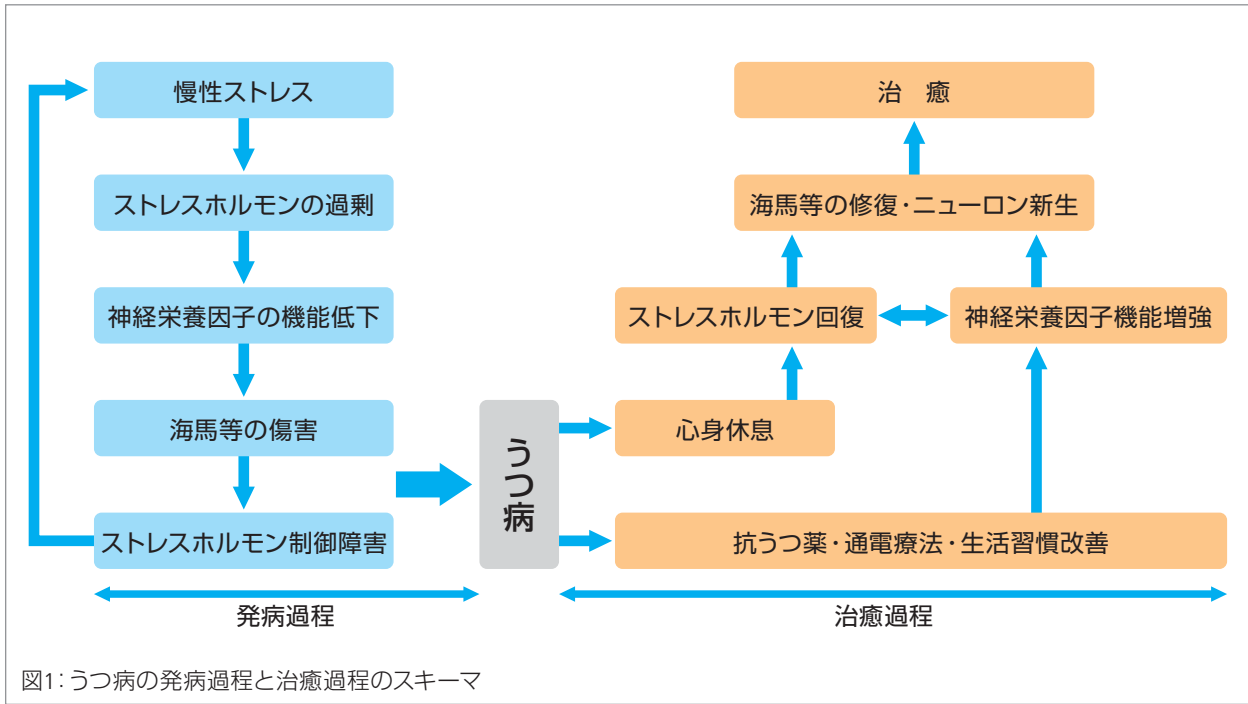
うつ病について

本日は図1に示すうつ病の発病過程と治癒過程のスキーマを中心に説明したいと思います。

うつ病患者数は2008年に104万人と報告され、驚いたことに、それまでの9年間で2.4倍に増えました。しかもこれは氷山の一角であり、受診患者数は全体の18.6%であるという数字もあります。単純計算しますと560万人がうつ病ということになります。それから、障害を持ちながら生きる年数は、先進国ではあらゆる病気の中でうつ病が第1位です。また、我が国の年間の自殺者はおよそ3万人であり、うつ病はその主要な原因の1つです。うつ病による経済損失は、自殺も含めて2兆7,000億円にものぼります。

はじめに、うつ病はどのような病気かについて簡単にご説明します。表1にうつ病の診断項目を挙げます。うつ病では、毎日一日中気分が沈み、何か良いことがあっても気分が持ち直しません。また、何をやっても楽しくなく、興味がわかなくなります。食欲が低下し、体重が減り、不眠になります。気分がイライラしたり、落ち着きがなくなったりします。気力ややる気がなくなり、物事に集中できなくなります。自分は価値がない人間だと感じるようになります。更に、世の中から消えてしまいたい、死にたいと感じるようになります。憂うつな気分もしくは、興味・関心の低下があり、全部で5項目以上当てはまる期間が2週間以上続くと、治療が必要なうつ病（大うつ病）と診断するのが、世界共通の診断基準です。健康な人でもいろいろと嫌なことがあったりすると気分が落ち込みますので、健康な状態からうつ病までというのは、連続していると考えられます。この診断項目を満たす方には治療が必要であると考えましょうという、基準です。

うつ病になりやすい人の性格としては、責任感が強い、几帳面、律儀、正義感が強い、仕事熱心などが挙げられます。会社や組織にとって役に立つ立派な方々がうつ病になりやすいことになります。ただ、最近は「新型うつ病」といった言葉も出てきて、自己愛的な問題がある方は、そうしたうつ病になりやすいとも言われています。



うつ病になりやすい状況とは、ストレスフルな状況のことです。男性の場合は仕事量の増加、異動や昇進という職場の変化などがあります。昇進してうつ病になるのは変に思われるかもしれませんが、とても真面目な人が昇進した後に責任の重い仕事とうまくできない場合、自分を責めるようになり、眠れなくなってうつ病になるということがよくあります。

表1: うつ病危険度チェック (9つの診断項目)

1. 毎日一日中気分が沈んでいる。
2. 何に対しても楽しめない。興味がわからない。
3. 毎日のように食欲がない。もしくは体重が急に減った。
4. 毎日のように寝付けない。夜中や朝方に目が覚めたりする。
5. 毎日イライラしたり、落ち着きがなく、話し方や動作が遅い。
6. 毎日のように気力ややる気がわいてこない。
7. 毎日、自分には価値がない、または申し訳ないと感じる。
8. 毎日仕事や家事に集中したりすることが出来ない。
9. この世から消えてしまいたいことがある。

他の身体疾患がないのに1か2があり、
全部で5項目以上当てはまる。
2週間以上続いていると「大うつ病」

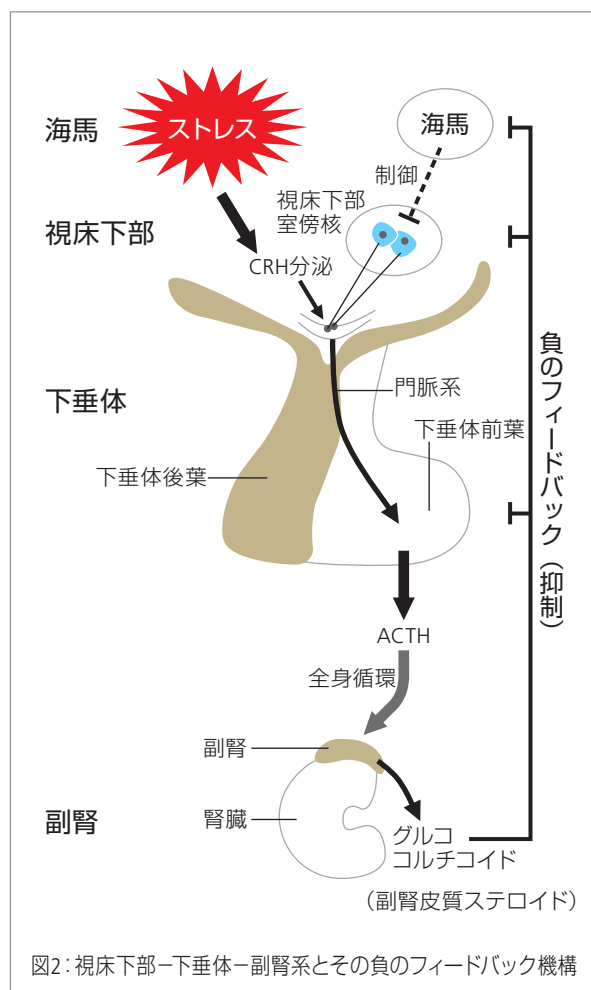
それから経済的な問題もうつ病の誘因になります。女性では家庭内葛藤、出産、引っ越し、恋愛問題などがきっかけになりがちです。自分の病気や近親者の病気や死などは男女に関係なく誘因になります。

うつ病の治療では、従来、心身の休息、環境調整、心理療法、生物学的治療法の4本柱があります。第1に休息は、どんな病気の治療でも必要です。第2に、ストレスが誘因になって発症するので、環境調整によってストレスを減らすことが有効です。第3に心理療法では、ストレスにうまく対処できるように指導やトレーニングを行います。第4に、抗うつ薬などの生物学的な治療を施行します。重症な場合は通電療法という、頭に電気を流す治療法を用いることもあります。それから、最近5本柱になるのではないかと私が考えているのは、食生活などの生活習慣の指導です。これについては後述します。

ストレスホルモンとうつ病の関係

それでは、ストレスとうつ病の関係についてお話ししたいと思います。ストレスに対するホルモン反応は、主に2つあります。1つは何か大変なことが起きたりびっくりした時にアドレナリンが出る反応です。これは自律神経の交感神経系の活動によります。

もう1つは図2に示すような視床下部－下垂体－副腎系という経路で、この経路は海馬という脳領域



の制御を受けています。ストレスを感じますと視床下部で副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）を分泌し、それが下垂体に届くと副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）というホルモンの分泌を促します。ACTHが副腎に作用して最終的にグルココルチコイドというホルモンが放出されます。グルココルチコイドは副腎皮質ステロイドといい、ストレスホルモンの1つです。

グルココルチコイドは、概してストレスに対処するために役立つ反応を引き起こします。また、グルココルチコイドが放出されると海馬や視床下部に負のフィードバックをかけるため、ストレスで一旦、グルココルチコイドの放出量が上昇しても、その後、元のレベルまで戻す機構があるのです（負のフィードバック機構）。

クッシング病というグルココルチコイドが異常に多く出る病気があります。この病気ではおよそ60%の人がうつ病を発症すると言われています。これはグルココルチコイドが多過ぎるとうつ病にな

りやすいということを示しています。

図3に示すように、うつ病患者では前述の負のフィードバック機構がうまく働かずにグルココルチコイド濃度が上昇しており、治療により正常値近くまで戻るということが我々の研究からも明らかにされています。また、ストレスホルモン濃度が高いと、うつ病患者さんでなくても睡眠の質が悪いという研究結果も得ています。

ストレスホルモンが脳を障害するメカニズムの1つとして、神経栄養因子という脳内物質が重要な役割を果たすと考えられています。ネズミなどを用いた動物実験において、ストレスホルモンを一番上から制御している脳領域である海馬における神経栄養因子BDNFの量が減少することが報告されています。例えば、狭いところに閉じ込めたり、電気ショックを与えたり、強い動物と同じケージに10分くらい入れたり、母ネズミと離して育てたりなど、動物にいろいろなストレスを与えると、海馬のBDNFの量はいずれも減少します。また、ストレスを与えなくてもグルココルチコイドを注射するとやはりBDNFは減少します。

ヒトでも、うつ病で自殺して亡くなった方の脳を調べると、海馬におけるBDNFの発現がやはり減少しています。また、うつ病患者さんはBDNFの血中濃度が減少しており、抗うつ薬を飲んでいる患者さんでは上昇するとの報告もあります。

BDNFは、神経栄養因子の受容体（TrkB）に結合して神経栄養作用を施します。特に、神経細胞が活動した時にBDNFは放出され、その神経細胞がますます成長・分化するように促します。逆に、神経栄養因子がないと神経細胞は衰弱していくと考えられます。

実際、BDNFに特殊な蛋白質を付加し、BDNFが細胞から放出された時に蛍光を発するような仕組みにしておくと、神経細胞に電気刺激を与えて興奮させた際に、BDNFが放出されるのをリアルタイムに観察することが出来ます（講演当日は動画を呈示）。例えば、培養した海馬の神経細胞にBDNFを加えると分化が促され、神経突起が伸びてきます。ところが、グルココルチコイドの1つであるデキサメタゾンという薬物を入れておくと、神経突起が伸びなくなり

ます。また、神経細胞にBDNFを加えるとシナプスの数が増えますが、デキサメタゾンで処理しておくと増えません。以上から、ストレスホルモンは、BDNFを介した海馬の細胞の成熟を抑制することが分かります(Kumamaru ほか, 2008)。

更に我々は、ストレスホルモンが神経栄養因子の機能も障害すること、グルココルチコイド受容体と神経栄養因子の受容体 (TrkB) は細胞内で相互に作用していることを発見しました。そうして、グルココルチコイドが過剰にあると、神経栄養因子の機能が低下することを突き止めました(Numakawa ほか, 2009)。

以上は細胞レベルのミクロの話ですが、脳画像のようなマクロで見るとどうなるでしょうか？我々の脳画像研究によると、ストレスホルモンが過剰にある人は脳のいくつかの領域で脳構造体積や神経ネットワークの減少が明らかになりました。したがって、ストレスホルモンの過剰により、突起やシナプスの形成減少が、ヒトの脳画像所見からも裏付けられることになります。

以上をまとめますと、図1に示しますように、ストレスが続くとストレスホルモンが過剰になって、神経栄養因子の機能が低下します。そうすると脳の海馬などが障害されます。海馬は視床下部-下垂体-副腎系を上位から制御していますので、ますま

すストレスホルモンの制御がうまくいかないという悪循環が生じます。それによって、更に脳が障害されることになり、よってうつ病を発症するのではないかという発病過程が考えられます。

次に、治療過程について見てみましょう。現在、主に使われている抗うつ薬は、セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) や三環系抗うつ薬であり、ノルアドレナリンやセロトニンといった物質を細胞外に増やす作用があります。ノルアドレナリンやセロトニンが増えると神経細胞の活動が増えますので、活動依存的にBDNFも増えることになります。そうすると神経細胞の成長がより活発になっていくのではないかと考えることができます。通電療法では、前述のように電気刺激を与えることによりBDNFが放出され、やはり神経細胞の分化を促進すると考えられます。

うつ病と生活習慣

最後に、うつ病治療の5本目の柱として生活習慣の改善について少しお話ししたいと思います。栄養や食生活を改善するとうつ病の治療や予防に有効ではないかというデータが最近増えています。

例えば、摂取カロリーの過多や、糖尿病、メタボリック症候群であると、うつ病のリスクが高まることが分かってきました。欧米では、地中海式の食事

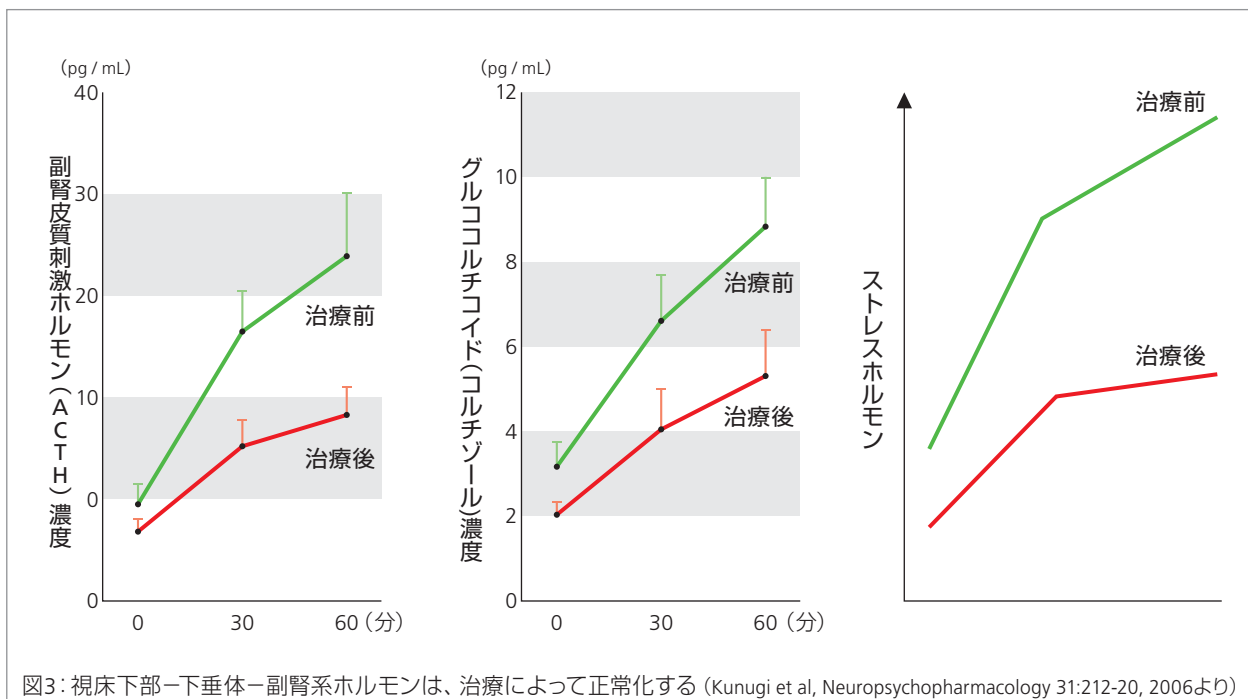


表2：活力ある生活のための10か条

1. 食事は規則正しく、ゆっくりと
2. 十分な水分補給（ジュースでなく水やお茶で）
3. 精製済み穀類でなく、いろいろな全粒穀物を
4. 魚は週に3回（妊娠中、授乳中は注意）
5. うつ病にはEPAやDHAサプリメント
6. 砂糖やカフェイン、ニコチン、アルコールは少なめに
7. 魚、種実、アボカド、オリーブなどの脂肪を
8. 乳酸菌・ビフィズス菌で腸内細菌を改善
9. 十分睡眠をとり、毎日運動を
10. 外に出て日光と新鮮な空気を

は西洋式の食事よりもうつ病になりにくいと言われています。脂肪酸では魚油に含まれているn-3系脂肪酸（EPAやDHA）が不足するとうつ病になりやすいというデータがあります。アミノ酸のうち、トリプトファンというセロトニンの原料が不足するとうつ病になりやすい、ビタミンやミネラル（鉄、亜鉛など）の不足もうつ病と関連する、緑茶をよく飲む人はうつ病になりにくい、などいろいろなデータが報告されてきています。

地中海式食事とは、野菜、果物、種実、豆類、シーフード、オリーブ油、穀類を多く摂り、そして適量の赤ワインを飲むものです。西洋式食事とは、ミートパイや加工した肉、ピザ、ポテトチップ、ハンバーガーなどです。欧米諸国における約160万人を対象とした大規模なメタアナリシスによれば、地中海式食事に準じた食生活を送っている人では、死亡率、心臓病、がん、アルツハイマー病、パーキンソン病のリスクが下がることが分かりました。そして、地中海式料理をよく食べている人はうつ病になりにくいというスペインからの報告もあります。

また、お茶を飲むと健康に良いと昔から言われています。緑茶の健康成分もだんだん分かってきており、カテキン（ポリフェノールの1つ）、カフェイン、テアニンなどのアミノ酸が知られています。

テアニンにはリラックス効果があることが知られ

ていますが、紅茶やコーヒーには入っていません。精神に対する作用についてはあまり詳しく調べられたことがなかったので、我々は研究を行いました。うつ病のモデルとなるネズミを水の中に入れると、すぐに泳ぐのをやめ、動かずに浮いた状態になってしまいます。ところが、このネズミにテアニンを投与すると水の中でよく泳ぐようになることから、テアニンには抗うつ様効果がある可能性が示唆されました。また、感覚情報処理機能改善結果が得られ、統合失調症にも有効である可能性が示唆されました。

欧米には、食事とうつ病との関連を示すいろいろなデータがありますが、日本の食文化に合った指導法を確立するためには、日本のうつ病患者さんの栄養上の問題点は何なのかを明らかにする必要があります。我々はこの解明を目指して研究を行っています。

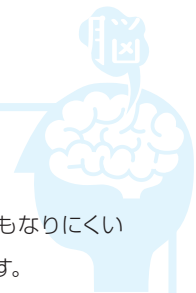
研究の結果、うつ病患者さんには肥満傾向や脂質異常があることが分かりました。欧米の研究でも肥満傾向や脂質異常とうつ病との関連が指摘されています。それから、ビタミンの1つである葉酸が低い傾向や、必須アミノ酸の低下といったデータも報告されています。ただし、まだ予備的研究での結果ですので、更に調査を継続して検討していく計画です。

最後に、欧米を中心とした諸外国の栄養学的な

研究をもとに「活力ある生活のための10か条」をまとめました(表2)。これはうつ病の治療や予防法の5番目の柱となるかもしれない「食生活指導」の基本となると考えております。ただし、欧米で言われていたことがそのまま日本に当てはまるとは限りませんので、今後、我々の研究によって修正していく必要があるかもしれません。

生活習慣の改善という点をご説明しまして、図1の全体を少しご理解いただけたのではないかと思います。ご清聴ありがとうございました。

Q&A



Q: うつ病、特に非定型のうつ病は予防できるのでしょうか。また、治療にはどれぐらいの期間が必要で、どの程度治るものなのでしょうか。

A: まず、会場の中で非定型うつ病とはどんなものかをご存じない方がいらっしゃるかもしれませんので簡単に説明します。定型的(典型的)なうつ病というのは先ほどスライドで示しましたように、一日中、毎日気分が落ち込む、あるいは興味・関心がなくなるというものです。非定型の方は必ずしもそうではなくて、何か良いことがあると気分が多少持ち上がるし、休日になると少し元気になる、ストレスがない状況では気分が持ち上がるという特徴があります。

症状の特徴もいくつかあり、定型的なうつ病の人は食欲が低下する、あるいは不眠になりますが、非定型うつ病の方はどちらかというと食欲が増えて過食気味になり、不眠ではなくて過眠になるという特徴があります。それからもう1つ、身体に鉛が入っているように麻痺し、すごく重く感じるようになるという症状を示すことがあります。

症状の特徴以外に対人関係の過敏性というもあり、しかられたり、何か頼んで拒絶されたりとか、友人関係がうまくいかなかったりといった、人から拒絶されるような場面、人間関係の拒絶の場面に非常にもらいという特徴があります。

予防については、うつ病の予防はなかなか難しい問題なんです。全般的には先ほど紹介したような活力あ

る10か条を守っていれば非定型うつ病にもなりにくいということと言えるのではないかと思います。

ストレスがあっても休息を取る、バランスのよい栄養を取る、睡眠を十分に取る、日ごろから運動をする、といった生活習慣を心がけることが予防になると考えられます。

治療にはどのぐらいの期間が必要で、どの程度治るものなのかというご質問ですけれども、治療の期間というのは、定型的なうつ病でも3か月～半年ぐらいですっかり治る方もいらっしゃいますし、1～2年、あるいは5～10年続く方もいらっしゃいます。ですから、定型的な患者さんでも、個々の患者さんがどのくらいで治るかについて予測することは難しいのです。非定型のうつ病に関してはいまだにデータが少ないのですが、非定型のうつ病でも薬物療法に反応して数か月で良くなる方もいらっしゃいますし、長期化することもあります。ただし、全体的な傾向としては、抗うつ薬に反応しにくい人が多いと言われているので、定型的なうつ病の方よりは長期化しやすいのではないかと思います。

さらに、外国では、非定型うつ病に対してはモノアミン酸化酵素阻害薬がよく効くというデータがありますが、そのモノアミン酸化酵素阻害薬で抗うつ薬として日本で承認されている薬は、今のところ残念ながらありません。そういった面は治療期間が延びる方向に働いているかもしれません。

認知症の克服をめざして

ここがポイント！

元気な老いを迎えたい。私たちの多くがそう考えています。その障害となる疾患の1つが、認知症です。ここでは、神経細胞が壊れてくる（変性する）ことにより発症する認知症の1つ、アルツハイマー病を取り上げ、これまでの研究から分かってきた発症メカニズムや本プログラムで研究が進められている生活習慣とアルツハイマー病の関係についてご紹介します。



東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科 脳神経病態学分野
教授

水澤 英洋 (みすざわ ひでひろ)

【略歴】

1976年東京大学医学部卒業。1982年東京大学医学部神経内科助手、1984年筑波大学医学部神経内科講師、1990年同助教授、1996年東京医科歯科大学医学部神経内科教授を経て、1999年より現職。2008年同脳統合機能研究センター長、同附属病院副院長。

はじめに

脳プロ課題Eのニックネームは『生涯健康脳』です。課題Eの目標は、小児期、成人期、老年期、この全体すなわち生涯にわたって健康な脳を支えるための分子基盤、持って生まれた遺伝要因と、後天的に加わる環境要因との両者からこの解明を進めるというものです。これらの要因がうまく機能しますと健康な生活、破綻すると疾患ということになります。先ほどのお話にあったうつ病は『活力ある暮らし班』の課題ですし、最初の発達障害のお話は『健やかな育ち班』の課題でもあります。私のお話は、老年期で認知症を克服して元気な老いを目指す研究の紹介です。

認知症とは？

今なぜ認知症が大事かについては、すでにお話がありましたが、現在、約200万人もの多くの患者さんが苦しんでおられます。認知症とは、日常生活に支障を来すほどの記憶と思考の低下で、意識がはっきりしていて、うつ病や統合失調症といった精神疾患ではないこと、変動する状態ではなく、一定期間それが続くことが条件です。

認知症を疑うきっかけとしては、同じことを何度も言ったり聞いたりする、物の名前が出てこない、時間、日付や年齢、場所の記憶が不確かなるなどが多いようです。先日の深夜、NHKのテレビで「イ・サン」という韓国のドラマがありました。ご覧になった方がいらっしゃるかもしれませんが、王様と王妃様がいて、王妃様が王様の認知症を言い当てるのです。王様が、「どうしてそれが分かったのですか」と聞くと、王妃様は、「あなたは私のところに来たことを忘れて、何度も同じことを聞くのですよ」と答えていましたが、これはまさに認知症の症状です。症状としては、慣れているところで道に迷う、実際は盗まれていないのに財布が盗まれたと騒ぐ、置き忘れやしまい忘れが目立つ、水道栓を閉め忘れる、降りる駅を間違えて乗り過ごす、計算間違いが多くなる、病院からもらった薬の管理ができなく

なり、余ったり早く薬がなくなったりするということがよくあります。あるいは、テレビの内容がよく理解できなくなり話が通じない、だらしくなる、夜中に急に起き出して騒ぐ、些細なことで怒りっぽくなる、日課をきちっとしていたのにしくなる、以前の関心や興味がだんだん失われる、疑い深くなっていくということもあります。このような場合には医療機関を受診すべきであると思います。

物忘れという認知症の代表的な症状について少し詳しく見てみますと、病的な状態で認知症と認定される場合と通常のもの忘れに区別されます。例えば、電話がかかってきて話をし、後で家人に話すときに相手の名前が思い出せないといったことはよくあると思います。病的な物忘れでは、電話が来たことそのものをすっぱり忘れてしまいます。覚え込む力がなくなってきたとき、自覚があれば「忘れて困る」ということで、例えば手帳を使うといった対処が可能です。一方、病的な物忘れでは、忘れていくという自覚がないのです。何かをしまい忘れた場合、通常は一生懸命捜しますが、病的な物忘れでは「あなたが盗ったでしょう」と人のせいにしてしまいます。時間や場所、人の顔といったことが分からなくなってしまう（見当識障害）、作り話をしてしまう、日常生活に支障が出て、だんだんと進行してくるということが病的な状態、すなわち認知症です。この物忘れといった記憶障害を中心とした中核症状のほかに、不安や妄想・幻覚、あるいは不穏、徘徊、興奮といった精神的な症状も出てきて周辺症状あるいは行動心理症状(BPSD)と呼ばれます。

さて、認知症を来す疾患は実はたくさんありますが、大きく3つに分かれます。1番目は、脳の神経細胞がだんだんと壊れてくる、変性(degeneration)と呼ばれる一群です。この中にアルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症などが含まれます。2番目は脳卒中すなわち脳血管障害に伴う認知症です。これらは、かなり大きな部分を占めており、例えばビンスワンガー病といった病気があります。3番目がその他の脳疾患です。沢山の神経細胞が障害されれば、必ず認知症になってきます。ほかにもいろいろな症状が現れるかもしれませんが、認知症も現れるということで、ここには非常に多くの疾患

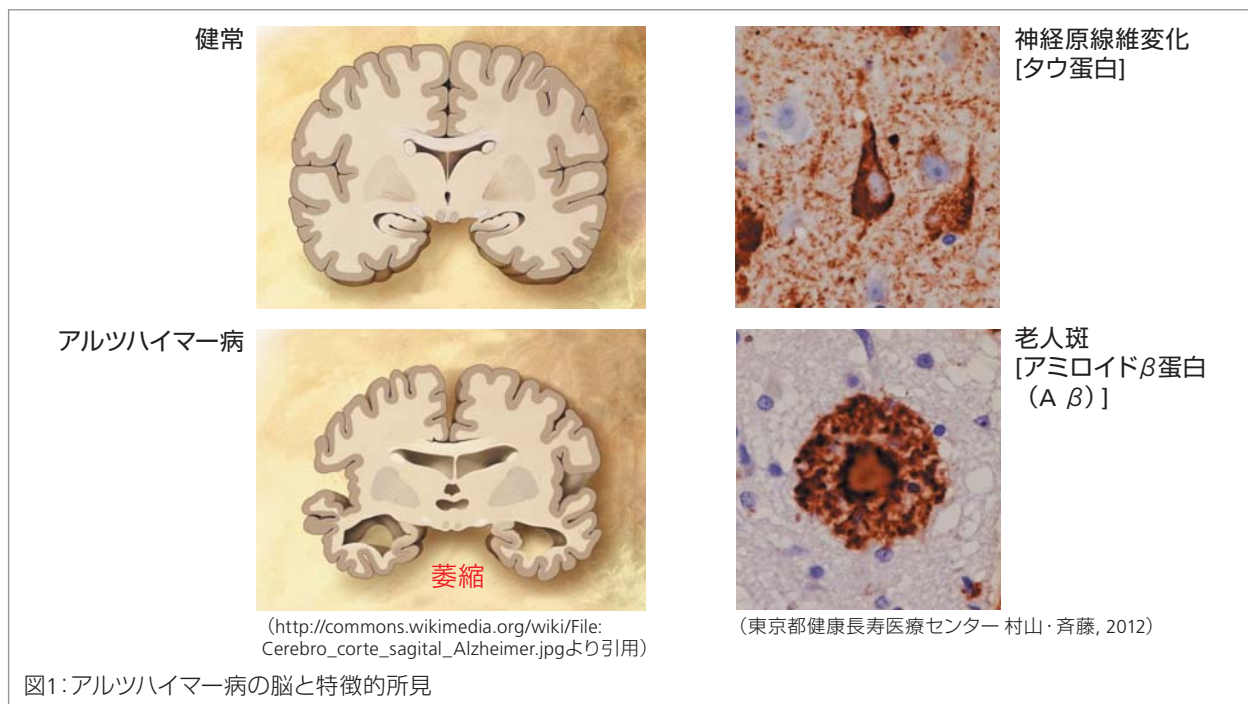
が含まれます。手術でかなりの方が治る正常圧水頭症や外傷もそうです。神経感染症、例えば昔ですと梅毒、今ですとエイズといった疾患も含まれます。ここではたくさんの疾患があるということだけ覚えておいていただければと思います。我々が主にターゲットとしているのは、1番目の変性による認知症であり、特に今日はアルツハイマー病について少しお話をしたいと思います。

アルツハイマー病

樋口先生のお話にも少し出てきましたが、この病気は約100年余り前の1906年に、アルツハイマーという先生が初めて提唱した病気です。最初に報告された方は51歳の女性で、そんなにお年ではないですが、夫に対する嫉妬妄想や見当識障害にて発症しました。その後、この先生の師匠だったクレペリンという高名な先生がアルツハイマー病と命名しました。多くの有名人もアルツハイマー病になりました。レーガン大統領もそうでしたし、南田洋子さんも有名です。

アルツハイマー病の患者さんの脳はどうなっているかと言いますと、図1は脳の断面図ですが、健康な方に比べて全体に縮んでいます（萎縮）。神経細胞が減っていくために縮んでしまい、もともとあるスペースが大きく空いてしまっています。萎縮している脳で何が起きているかというと、神経細胞の中に異常に濃く染まる、神経原線維変化と言われるタウ蛋白の異常な凝集物が見られます。また、アミロイドβ蛋白(Aβ)の異常な凝集物である老人斑と呼ばれる丸いしみのようなものも見られます。この2種類の特徴的所見があればアルツハイマー病と言えます。ここが精神疾患と少し違うところで、こういう原因に関わる物質がはっきりと同定されている点が、神経変性疾患研究が到達しているところです。

アルツハイマー病の症状は、多くの場合、高齢で発症してだんだんひどくなっていきますが、そのずっと前からAβが沈着し、その後、タウ蛋白が沈着します。このように、発症するかなり前からこの病気は始まっているということが分かっています。つまり、早い段階で介入して病気を予防あるいは治療することができれば、本当に完全治療も可能ではな



いかという気がいたします。

今考えられているメカニズムを、簡単にまとめてみます。先ほどAβが最初に沈着するとお伝えしましたが、Aβは前駆体蛋白APPから切り出されてきており、これがたまってくると、細胞外で老人斑というシミになります。この頃になりますと、神経細胞の中に神経原線維変化という異常なタウ蛋白がたまってきます。これらが相まって、神経細胞が病気になるって（神経変性）、機能が悪くなり、最後に細胞死により消えてなくなると、脳全体が萎縮してきます。

変性する細胞の一部にアセチルコリンを作る細胞があります。アセチルコリンは記憶などに重要な、先ほどのお話にもあった神経伝達物質です。現在治療法として使われているのは、アセチルコリンを分解するコリンエステラーゼを阻害してアセチルコリンを増やすという治療法です。ただ、これは神経細胞がなくなってからの治療です。なくなる前に、治療をしたいわけです。これは今日の朝日新聞（平成24年2月4日朝刊）ですが、アルツハイマー病の原因蛋白が伝播するという論文が紹介されており、私が研究しているプリオン病と似ていると最近、言われています。つまりこの異常な蛋白の産生阻害、伝播阻害、分解促進などによって、最終的には変性を抑制できれば根本的に治療できるわけです。我々

はそこを目指しています。ただ、治療の現状は、薬物療法としてはコリンエステラーゼ阻害薬、NMDA受容体拮抗薬あるいは周辺症状と言われる様々な精神症状に対する対症療法にとどまっており、リハビリテーションや介護の部分も重要です。

アルツハイマー病と生活習慣

ここでもう一度、今日のいろいろなお話を考えてみますと、遺伝的要因と環境要因、その両方を統合的に解明して、生涯にわたって健康な脳を維持する方法をみつけることが重要です（図2）。これは我々が文部科学省から与えられた課題でもあります。

アルツハイマー病の遺伝子はかなり分かっていて、先ほどの前駆体蛋白の遺伝子、あるいはプレセニリン1、2といった遺伝子に異常があると、たったそれ1個の異常だけでもこの病気になります。また、ApoEという遺伝子はアルツハイマー病発症のリスクをかなり上げることも分かっております。環境因子はと言いますと、糖尿病、高血圧、高脂血症、冠動脈疾患、あるいは食生活や酸化ストレスなどが悪さをしているようです。

昨日の朝日新聞（平成24年2月3日朝刊）でも、老化の予防に食生活が大事だということが述べられていました。我々は課題Eにて、環境因子の1つとして食に注目してプロジェクトを進めており、認知症

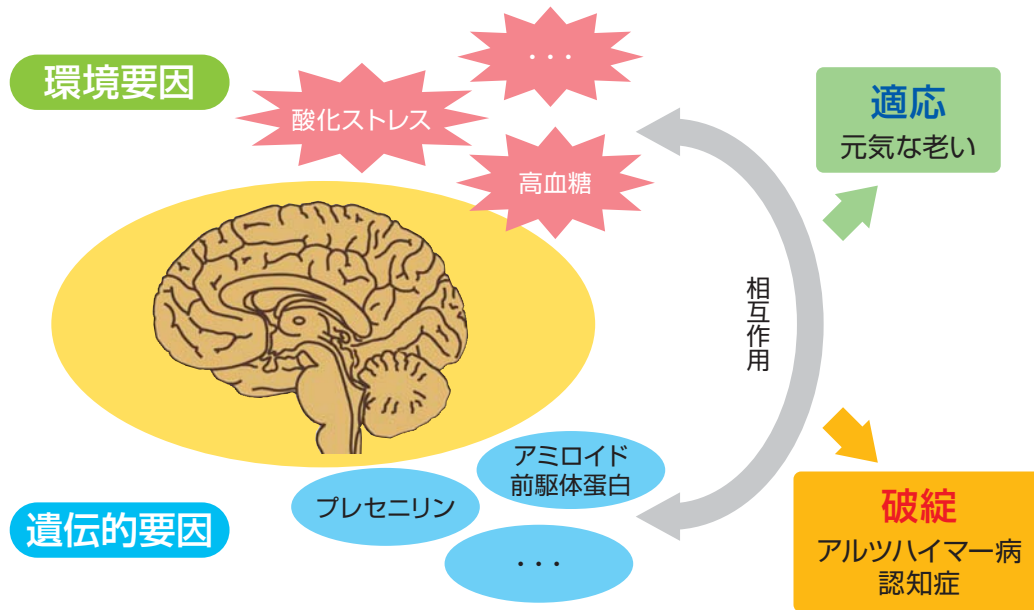


図2: 遺伝的要因と環境要因の相互作用の破綻でアルツハイマー病が発症

を悪化させる要因として、糖尿病、高血圧や高コレステロール血症などを検討しています。逆に進行を遅らせ予防に良いものとして、知的趣味、抗炎症薬、魚の摂取、適度の飲酒、抗酸化ビタミン、運動といったことが挙げられています。我々は5名のグループで老化の研究をしており、課題Fにおいても関連研究が進められています。今日は最後に、岩坪威先生（東京大学）の糖尿病に関する研究と私が行っている酸化ストレスの研究を紹介します。

糖尿病や酸化ストレスはアルツハイマー病を悪くする？

糖尿病はアルツハイマー病の発症リスクを約2.5倍くらい増加させます。糖尿病ではインスリンが非常に重要です。その下流にアルツハイマー病のタウ蛋白のリン酸化に関わるGSK-3 β 分子があり、またアルツハイマー病で凝集するA β の分解にインスリン分解酵素も関係していることから、両者は関係があるらしいということは分かっているのですが詳細は不明です。ここを分子的にきちっと解明しようということを計画して、基準となる普通食を与えた（コントロール）マウスと、高脂肪食を与えたマウスを比較するという研究を行っています。高脂肪食を与えますと、やはりA β が蓄積を増してくるということが分かってきており、凝集促進や分解低下の可能

性が考えられます（図3）。また、脳内でインスリンシグナルにあまり変化なく高インスリン状態と仮定しますと、インスリン抵抗性を獲得している可能性が出てきました。アルツハイマー病のことを脳の糖尿病という言い方がありますが、まさにそういうことになっている可能性があるというところまで分かってきており、更に研究が進行中です。

私の方は酸化ストレスに注目しています。アルツハイマー病のモデルマウスと酸化ストレスのモデルマウスを掛け合わせたマウスでは、アルツハイマー病だけのときよりもA β の蓄積が増え、認知機能が低下してきます。つまり酸化ストレスでアルツハイマー病が悪くなることを証明したわけです。そのメカニズムですが、どのような遺伝子が変わるかということを見ると、先ほどのA β を分解するインスリン分解酵素が低下していることが分かりました。また、酸化ストレス状態で非常に発現が増加する遺伝子を探すと、例えばPLA2g3といったアルツハイマー病に密接に関連する遺伝子が見つかりました。逆に低下してくるものも調べるなどして、分子機構に関わってくる遺伝子をできるだけ網羅的に調べて、最も影響があるものを探し出すという戦略で研究を進めています。更に、最近注目されている遺伝子の発現を制御するマイクロRNAについても、酸化ストレスがあったときに発現が低下して治療で発現

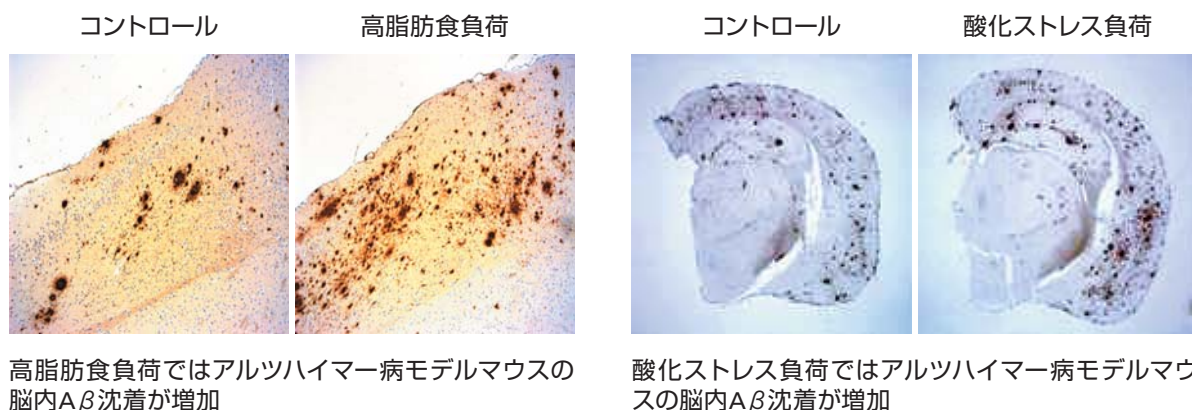


図3: 高脂肪食や酸化ストレスはアルツハイマー病変を悪化させる (写真提供: 左・岩坪威、右・水澤英洋)

が戻る、逆にストレスで増えてきて治療で発現が戻るというようなものを探するという形で、発症機構に関わるものを調べています。パスウェイの解析という手法では、酸化ストレスでサーチェインという有名な長寿遺伝子の下流にあるFOXOという分子との関連が分かりつつあります。

これらの研究によって、まだ対症療法しかないアルツハイマー病に対して、Aβの産生を抑制する、タウ蛋白の凝集を抑制するといったメカニズムに基づいた治療薬の開発に結びつけたいと考えており

ます。

最後に、アルツハイマー病の予防について少しお話しします (表1)。先ほどのうつ病の場合とかなりオーバーラップしていますが、まず食生活が重要です。野菜や果物が良いということは疫学的に言われていますし、魚、不飽和脂肪酸も同じく有効です。赤ワインなどポリフェノールを含む食品も挙げられます。それから運動、対人交流、知的活動などを増やすといったことが、当面の予防法ではないかと思っています。

表1: アルツハイマー病の予防に関する生活指針

<食習慣> ※サプリメントではなく食物からの摂取が重要!

野菜・果物; ビタミンC、E (抗酸化作用)、フラボノイド、β-カロチン
青魚 (サバ、ニシン、イワシなど脂ののったもの) 不飽和脂肪酸 (EPA、DHA)
赤ワイン (レスヴェラトロール、ポリフェノール)、地中海料理

<運動習慣>

有酸素運動 (体操、散歩、ランニングなど) 1日30分、週3日以上

<対人交流習慣> ※単身独居は8倍のリスク

友人、親族 (子供、孫) 週1回以上面会

<知的行動習慣>

チェスやオセロ、将棋などのボードゲーム、パズル、文章の読み・書き
楽器演奏、ダンス、スポーツ (ゴルフ、ゲートボールなど)

本日のお話が、皆様の認知症のご理解と予防に少しでもお役に立てば幸甚です。

■認知症で困ったら■

- 公益法人 認知症と家族の会
<http://www.alzheimer.or.jp/>
- 認知症の電話相談 (0120-294-456)
 - 土・日・祝日を除く毎日、午前10:00～午後3:00まで
 - 全国どこからでも無料(携帯、PHSは075-811-8418(有料))http://www.alzheimer.or.jp/?page_id=146
- 日本神経学会
<http://www.neurology-jp.org/senmon-seido/index.html>
- 日本認知症学会
<http://dementia.umin.jp/>
- 日本認知症ケア学会
<http://www.chihoucare.org/>

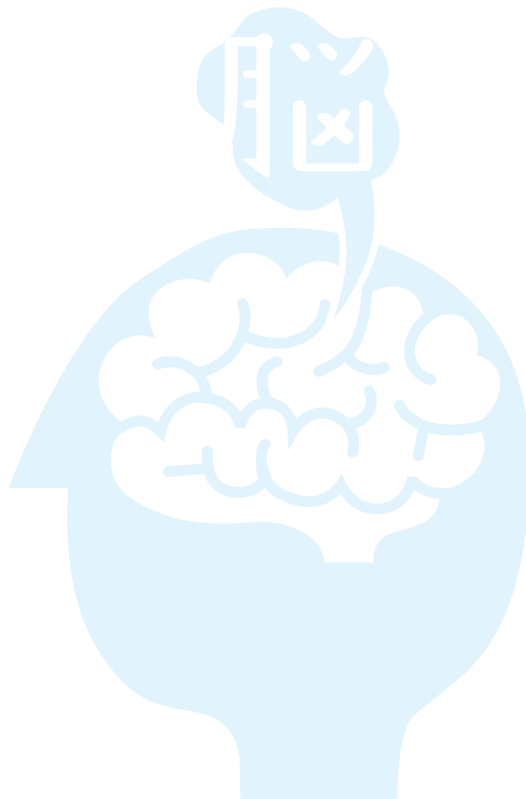
Q&A



Q: 認知症を防ぐにはどのような運動、食事、生活態度に注意したらよいでしょうか。

A: 表1でお示したように、一言で言いますといわゆる生活習慣病の予防と同じです。すなわち、抗酸化ビタミンを含む野菜や果物、不飽和脂肪酸を含むお魚、ポリフ

ェノールを含む赤ワイン等の摂取、また知的な行動や友人・知人との交流を積極的に行うことが良いと思われます。運動については、1日30分程度の好みの有酸素運動を週5日位は続けていただくことが良いでしょう。





閉会挨拶

中西 重忠 プログラムディレクター



本日は土曜日にもかかわらず多数の方にご参加をいただき、熱心にお聞きくださり、ありがとうございました。また、講演してくださった先生方も、最先端の研究を含めて非常に分かりやすく現在の脳研究の状況を説明いただき、ありがとうございました。

現在の複雑な社会の中で我々が健全な生活をしていくためには、心身の健全が大変重要であります。心身、すなわちこころと身体です。身体の方の健康というのは、いろいろな研究によって、例えば糖尿病、高血圧、アレルギーといった疾患について、かなりのことが分かってまいりました。一方で、こころの方の問題は現状においては、なかなかその理解が難しいわけであります。

しかし、我々の身体というのは、それぞれこころと身体が独立に働いているわけではありません。簡単な例が脳卒中、脳梗塞で、神経機能が一部、損傷を受けると手足が動きにくくなります。これは脳神経系が身体の方に障害を与えるわけです。逆に、体調を崩して寝込んでしまうと、脳機能が低下したような感じを持つということもよくあります。したがって、少子高齢化社会において我々が健全な生活をしていくためには、こころと身体の両者を理解することが必要であり、そのために大変難しい問題ですが、こころの方に焦点を当てて研究を進めていく必要があります。これが、この脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）の最も肝心の目的です。

今日、講演者の先生方が示された精神疾患あるいは神経疾患のいろいろな項目を聞いていますと、私自身ひょっとしたら一部うつ病で、かつ認知障害も始まっているのかなと思うところもありました。しかし、実際的にはほんの1つ、2つの問題があったからといって決してそのような状態であるわけではありません。脳プロは、いろいろな症状があるときにそれを科学的に定義して、このような症状がどのような原因によって起こっているかを科学

的に明らかにすることで、その症状に対する診療や治療を行うという、そういう大きな目的で研究を進めています。それは単に疾病を記述するだけではなく、それを自然科学的に解析するということでもあります。

しかも、この脳プロの重要な点というのはその原因を探るだけではなく、また、それによって診断、治療をするだけではなく、いかにそれを予防するかを明らかにしようとしている点です。予防する上で、起こる可能性を早期に見いだしてそれを防ぐということが大事です。この予防の面も含めてこの研究は進んでいると考えていただけたら有り難いと思います。

脳プロは、個別的な研究をするのではなく、政策的に社会に還元できるような脳研究を、統合的に行うプログラムです。研究を総合的に、戦略的に進めることで、原因及び診断、治療、予防に関する研究を少しでも早く見いだすことを目指しています。今後も引き続き、今回のようなシンポジウムを開催し、できるだけ分かりやすい形で市民の方々にお知らせできればと思っておりますので、ぜひ、今後もご参加していただき、またいろいろな面での脳の機能に関しての理解を深めていただけたら有り難いと思っています。

本日は遅くまでご参加いただき、プログラムディレクターとして、こころから感謝いたします。どうもありがとうございました。

01	麻痺の回復に向けての挑戦： ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) が拓く 新たな可能性	里宇 明元 慶應義塾大学 医学部 井上 芳浩 株式会社島津製作所 医用機器事業部	課題A
02	高性能電極とCMOS技術を用いた、 歩行と読書が可能な次世代人工網膜	不二門 尚 大阪大学大学院 医学系研究科 太田 淳 奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科	課題B
03	脳の情報処理を1細胞の精度で調べる	渡邊 大 京都大学大学院 生命科学研究科・医学研究科	課題C
04	時間割引の脳の仕組み ～ヒトとサルでみてみよう～	大竹 文雄 大阪大学 社会経済研究所 木村 實 玉川大学 脳科学研究所	課題D
05	イメージングで知る発達・社会性を支える 神経ネットワーク	岡部 繁男 東京大学大学院 医学系研究科	課題D
06	ヒトの睡眠と体内時計の調節メカニズムと その最新測定法	三島 和夫 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所	課題E
07	健やかな脳を保つためには、 興奮と抑制のバランスが重要	田中 光一 東京医科歯科大学大学院 疾患生命科学部	課題E
08	注視点検出装置<アイトラッカー>を用いた 自閉症診断補助法の開発	森 則夫 浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター	課題F
09	生体リズム・ストレスとうつ病： 脳内ドパミン神経回路網の重要性	吉岡 充弘 北海道大学大学院 医学研究科	課題F
10	異常蛋白蓄積の上流過程を追求・解明し、 認知症の診断マーカーを開発する	武田 雅俊 大阪大学大学院 医学系研究科	課題F
11	障害者自立支援のための BMI型環境制御システム	国立障害者 リハビリテーションセンター研究所 神作 憲司	厚生労働省
12	日常生活の支援を目指すネットワーク型BMI	株式会社国際電気通信 基礎技術研究所 石井 信	総務省
高校生 ポスター 発表	ザリガニの神経活動測定 スーパーサイエンスハイスクール活動での 日頃の研究成果を発表してくれました。	玉川学園高等部 高 梨世子・中島 奏子・田中 莉沙子	玉川学園高等部

01

**麻痺の回復に向けての挑戦：
ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) が拓く新たな可能性**

里宇 明元／井上 芳浩

慶應義塾大学 医学部／株式会社島津製作所 医用機器事業部

課題A



私たちは、簡単に着脱が可能なBMI装置を開発し、脳卒中後の片麻痺患者さんに、運動野領域からの神経活動の反応によって麻痺手に装着した装具が動くBMI訓練を行い、効果を検討しています。

展示では、訓練後に麻痺の回復や脳活動に変化が起こることを報告し、実際にBMI訓練を体験してもらいました。自身の脳活動で機械を動かすことに驚いたり、脳科学とリハビリテーションの世界へ興味を持ってもらうことができました。

02

高性能電極とCMOS技術を用いた、歩行と読書が可能な次世代人工網膜

不二門 尚／太田 淳

大阪大学大学院 医学系研究科／奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科

課題B



ブレイン・マシン・インターフェースの技術を失明治療に応用した「人工網膜」の研究を行っています。これは網膜と電子機器をつなぐことで人工的に視覚をつくりだす医療機器です。

今回は、臨床試験で使われたものと同型の人工網膜の実物を展示しました。また次世代型人工網膜としてマイクロチップを搭載した人工網膜デバイスや高効率電極を直接手に取って実感していただきました。来場者の皆様の反響は大きく、見え方や実用化時期について多くの質問を受けました。

03

脳の情報処理を1細胞の精度で調べる

渡邊 大

京都大学大学院 生命科学研究科

課題C



社会行動が障害される脳疾患や発達障害の病態を解明し治療法を開発するためにも、社会性やコミュニケーションに関わる脳の仕組みや、社会的相互作用が脳の発達や学習力に及ぼす影響について研究することが重要です。マーマセットは、このような脳研究を推進するために役立つモデル動物として期待されています。

本シンポジウムではその脳の働きを詳しく調べるために私たちが開発を進めている新技術についてご紹介しました。実際に研究に使う機材に触れて多くの来場者の方々が興味を持たれたようです。

04

時間割引の脳の仕組み ～ヒトとサルでみてみよう～

大竹 文雄／木村 實

大阪大学 社会経済研究所／玉川大学 脳科学研究所

課題D



最近の研究によって、将来の報酬の予測（時間割引）は肥満や多重債務といった社会問題と関わることが分かってきました。私たちは、時間割引に関わる脳機能と社会性の関係を明らかにするための研究をヒトやサルを対象に行っています。

今回の展示では、時間割引における「せっかち度」を測る実験の説明やデモを行い、私たちの研究をご紹介します。自身の「せっかち度」がどれぐらいかをゲーム感覚で楽しく調べることができるということで、様々な年齢層の来場者の皆さんに興味を持っていただくことができました。

05

イメージングで知る発達・社会性を支える神経ネットワーク

岡部 繁男

東京大学大学院 医学系研究科

課題D



ヒトは成長に伴い、高度な社会性を発達させていく生物です。私たちは脳の神経細胞同士のつながりを直接観察することで、社会性を支える神経ネットワークがどのように発達するか明らかにしたいと考えています。

今回の展示では、神経細胞に蛍光蛋白質を発現させた脳サンプルを顕微鏡で観察できるように準備し、複雑な神経ネットワークを直接見ていただきました。参加者は光る神経細胞に興味を持ち、研究内容の説明にも熱心に耳を傾けていました。また多くのご質問・ご意見をいただきました。

06

ヒトの睡眠と体内時計の調節メカニズムとその最新測定法

三島 和夫

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

課題E



最近の研究によって、不眠症や睡眠不足がうつ病や生活習慣病の原因になることが分かってきました。私たちは、ヒトの睡眠を支える2つの力（睡眠恒常性と生体リズム）に着目して研究に取り組んでいます。

今回の展示では、覚醒睡眠のメカニズムを目で見て理解できる展示や、自分の睡眠をチェックできる質問キットなどを用いて、私たちの研究の一端をご紹介します。日常生活とのつながりが深いいためか、来場者の皆さんも興味を持って、耳を傾けてくれました。

07

健やかな脳を保つためには、興奮と抑制のバランスが重要

田中 光一

東京医科歯科大学大学院 疾患生命科学研究所

課題E



正常な脳活動には興奮と抑制の適切なバランスが大切です。そのアンバランスは様々な精神疾患や神経変性疾患の原因と考えられています。私達はこのアンバランスを動物に再現、病態を解明し、診断法・治療薬の開発を目指しています。

今回は精神疾患モデル動物の動画を中心に、実際にヒトの病気が動物でどのように再現できるのかをご紹介いたしました。講演のテーマを受け、食事や生活習慣による適切な興奮—抑制バランスを保つ方法に関心を持たれた方も多く、課題Eテーマ「健康脳」・「食」に対する期待を強く感じました。

08

注視点検出装置<アイトラッカー>を用いた自閉症診断補助法の開発

森 則夫

浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター

課題F



ベテランの医師でなくても自閉症の診断ができる。

私たちは、「機械」を使った自閉症診断補助法の開発をめざしています。静岡大学工学部・海老澤嘉伸教授研究室の開発した注視点検出装置は、被検者の視線がモニター上のどの部分に集まるかを明らかにします。その注視点の分布パターンを使うことで、自閉症児と定型発達児を鑑別できることを示しました。来場者からは、診断精度や重症度の測定への応用に関する質問をいただきました。

09

生体リズム・ストレスとうつ病：脳内ドパミン神経回路網の重要性

吉岡 充弘

北海道大学大学院 医学研究科

課題F



最近の研究によって、難治性のうつ病にはドパミン神経系に作用する薬が有効であること、また生体リズムの変化がうつ病の病態指標となることが分かってきました。

私たちは、この展示によって脳内のドパミン神経系の機能を分かりやすく説明しました。また、実際に<アクチウォッチ*>を用いた生体リズム計測法を体験していただきました。

*アクチウォッチ：
身体の運動を加速度センサーで測定する腕時計型器具。

10

異常蛋白蓄積の上流過程を追求・解明し、認知症の診断マーカーを開発する

武田 雅俊

大阪大学大学院 医学系研究科

課題 F



アルツハイマー病 (AD) に対する様々な治療法の開発が進行中ですが、根本治療には早期診断が重要であると言われています。ADの病態に重要なアミロイド β 42は診断的にも有用ですが、早期診断には有効性が低いことから、我々はアミロイド β 類似のAPLP1 β という分子を今まで検討してきました。

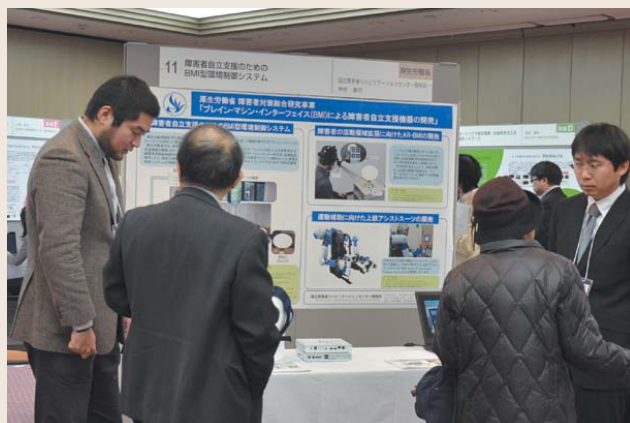
今回の展示ではこのAPLP1 β が早期診断に重要であることを紹介しました。少し専門的な話でしたが、認知症に関心のある来場者の方々は熱心に耳を傾けてくださり、ご質問くださいました。

11

障害者自立支援のためのBMI型環境制御システム

神作 憲司

国立障害者リハビリテーションセンター研究所



最近の脳神経科学や関連技術の発展によって、脳からの信号を利用して機械を操作する「ブレイン・マシン・インターフェース (BMI)」に関する研究が進んでいます。私たちは、麻痺などによって運動やコミュニケーションが困難な方の自立支援に向けて「BMI型環境制御システム」や「BMI型アシストスーツ」の研究開発を進めています。

今回の展示では、実機の展示を交えてこれらの研究内容をご紹介します。ご来場の皆さんからもお陰さまで好評でした。

12

日常生活の支援を目指すネットワーク型BMI

石井 信

株式会社国際電気通信基礎技術研究所



脳活動を直接用いることで、ロボットなどの機器を制御するブレイン・マシン・インターフェース (BMI) 技術が近年発展しています。我々は、計算機クラウド上の大規模データベースをネットワークを介して用いる最新の情報通信 (ICT) 技術に基づいた「ネットワーク型BMI」の研究開発を推進しています。

展示を通じて、日中の見守り・介護などのニーズをお持ちの方々との交流し、未来への期待などを伺うことができました。



第4回 脳プロ公開シンポジウム
報告書

文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」事務局

website: <http://brainprogram.mext.go.jp/>

平成24年7月発行 2012©MEXT SRPBS Printed in Japan. 本書を無許可で複写・複製することを禁じます。